



11^{èmes} ASSISES DE GÉNÉTIQUE HUMAINE ET MÉDICALE

COUVENT DES JACOBINS, RENNES 1-4 FÉVRIER 2022

www.assises-genetique.org

Couvent des Jacobins, Place Saint Anne, Rennes © Labiop / Jean Guervilly



Infos générales & inscription : kim.marsilj@mcocongres.com

Infos sponsoring & partenariat : julia.schroeder@mcocongres.com

CS01 : Mouse models of neurodevelopmental disorders

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Binnaz Yalcin (1)

1. Genetics of Developmental Disorders Laboratory, University of Bourgogne Franche-Comté, Inserm UMR1231, Dijon, France

Résumé :

Neurodevelopmental disorders are extremely genetically heterogeneous developmental disorders of the brain. Although next-generation sequencing has revolutionized our ability to identify genes, as many as 50% of patients still wait years for a genetic diagnosis, by our lack of knowledge of function for most genes in the genome. Neurodevelopmental disorders are frequently associated with developmental structural abnormalities of the brain such as microcephaly, macrocephaly, hypoplasia of the hippocampus, thin cortex, atrophy of the cerebellum, or agenesis of the corpus callosum. These neuroanatomical phenotypes can thus be used as reliable and easily measurable endophenotypes of neurodevelopmental disorders, which in turn can be evaluated in animal models. Recently, my group identified 164 genes newly involved in mammalian brain morphology using a highly robust approach for the assessment of 161 neuroanatomical parameters in 1,566 lines of mutant mice through a collaboration with the International Mouse Phenotyping Consortium. By sharing these 164 genes on the GeneMatcher platform (<http://genematcher.org/>) and in collaboration with several French and International teams, we identified a similarity of brain phenotypes between the two species for 16 of these genes, most of the time involving few patients. The identification of additional patients with similar manifestations would make it possible to conclude with certainty on the involvement of these 16 genes of interest in neurodevelopmental disorders. These preliminary results demonstrate the value of high-throughput neuroanatomical studies and the relevance of the mouse model to provide a solution to the problem of diagnostic odyssey, in particular in complex and ultra-rare cases, by combining high-throughput identification of genes and pathophysiological mechanisms.

Pièce jointe : Mouse models NDD.docx

CS02 : Mode de transmission oligogénique dans les Anomalies de Fermeture du Tube Neural: implication majeure des gènes du cil primaire, de la Polarité Planaire Cellulaire et de la matrice extracellulaire

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marie Faoucher (1, 2), Artem Kim (1, 2), Wilfrid Carré (1, 2), Marie Beaumont (1), Florence Demurger (3), Linda Akloul (4), Laurent Pasquier (4), Mélanie Fradin (4), Chloé Quélin (4), Houda Hamdi Roze (1), Erwan Watrin (2), Sylvie Odent (4, 2), Marie De Teyrac (1, 2), Christèle Dubourg (1, 2), Valérie Dupé (2)

1. Laboratoire de génétique moléculaire et génomique, CHU Pontchaillou, Rennes, Rennes, France
2. UMR 6290 CNRS, IGDR, Univ Rennes1, Rennes, France, Rennes, France
3. service de génétique clinique, CH Vannes, Vannes, France
4. service de génétique clinique, CHU Pontchaillou, Rennes, Rennes, France

Mots clefs : Anomalie de Fermeture du Tube Neural, oligogénisme, étude cas-témoins

Résumé :

Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) sont des malformations congénitales sévères à l'origine d'une fermeture incomplète du tube neural qui concernent environ 5 naissances sur 10 000. Des études récentes chez le modèle murin et chez l'Homme suggèrent une origine multifactorielle impliquant des facteurs environnementaux (déficit en acide folique, toxiques, diabète gestationnel) et des facteurs génétiques (gènes de la Polarité Planaire Cellulaire (PCP), gènes du métabolisme des folates). Une transmission oligogénique, c'est-à-dire l'effet cumulatif de plusieurs variants rares dans les gènes associés à la maladie, est une hypothèse évoquée chez l'Homme et démontré chez la souris dans les gènes de la voie PCP. Nos objectifs sont de mieux caractériser les gènes et/ou les voies de signalisations impliqués dans la survenue de cette pathologie et de préciser le mode de transmission complexe.

Cette étude multicentrique se base sur le séquençage de l'exome de 28 familles (exomes trio, quatuor, quintuor) et de 74 patients (exomes solo) atteint d'AFTN. L'analyse a porté sur un panel in-silico de gènes candidats primaires (impliqués dans les AFTN chez l'homme et/ou le modèle murin) et secondaires (gènes impliqués dans les mêmes voies de signalisations que les gènes primaires). L'étude des familles a permis de sélectionner des variants rares (fréquence < 1% dans gnomAD) et délétères (score CADD > 20) pour former des combinaisons oligogéniques présentant une ségrégation familiale concordante. Une seconde analyse d'enrichissement de combinaisons oligogénique dans la cohorte de patients (exomes solo) par rapport à une cohorte contrôle d'individu sain (cohorte GoNL) a été effectué sur les gènes issus de l'étude des familles.

88 gènes candidats sont impliqués dans des combinaisons oligogéniques chez 54% des familles. Les voies de signalisations les plus représentées sont la voie du cil primaire (17% des gènes), des gènes de la voie PCP (12%) mais sont aussi impliqués des gènes de la matrice extracellulaire (12%), des gènes de la voie Wnt/Notch/SHH (9%), des gènes de l'apoptose (9%) et des gènes du métabolisme des folates (6%). Dans un second temps, au sein de notre cohorte de cas solo, un enrichissement de combinaisons oligogéniques a été mis en évidence (58% de combinaisons chez les cas contre 22% dans la cohorte de contrôle) avec une p-value très significative de 1,66E-08.

Les AFTN sont des pathologies présentant une très forte hétérogénéité génétique et un mode de transmission complexe avec l'implication de plusieurs variants au sein d'un même individu dans notre cohorte. Les principales voies de signalisations impliquées ont un impact important sur la migration cellulaire et l'apoptose, mécanismes majeurs de la fermeture du tube neural. Afin de confirmer les résultats d'enrichissement de combinaisons oligogéniques, une étude répliquative sera effectuée sur une deuxième cohorte indépendante (511 cas).

Pièce jointe : M_Faoucher_Spina.docx

CS03 : LBMMS SeqOIA : leçons des 2 premières années

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pierre BLANC (1), Jennifer WONG (2), Damien VASSEUR (2), Emmanuelle CLAPPIER (2), Cyril BURIN DES ROZIERES (2), Boris KEREN (2), Audrey BRIAND (2), Jean-Madeleine DE SAINTE AGATHE (2), Lucas RAMON (2), Sofia DOS SANTOS (2), Saadia BENJELLOUN (3), Mario NEOU (3), Nicolas DERIVE (3), Adrien LEGENDRE (3), Virginie SAILLOUR (3), Alban LERMINE (3), Michel VIDAUD (2)

1. , SeqOIA, PARIS, France
2. SeqOIA, SeqOIA, PARIS, France
3. SeqOIA-IT, SeqOIA, PARIS, France

Mots clefs : maladies rares, cancers, Plan France Médecine Génomique, SeqOIA

Résumé :

La production massive d'examens diagnostiques tels que génomes, exomes ou transcriptomes constitue un défi sans précédent à l'échelle du pays.

Au terme d'un peu plus de deux années de fonctionnement, le laboratoire SeqOIA présente les principes fondateurs de son organisation interne, dresse le bilan opérationnel de ce modèle d'exploitation et en extrait les principaux enseignements.

En cumul depuis 2019, les volumes de prescriptions en zone nord et sud, sont sensiblement identiques qu'il s'agisse des champs maladies rares, cancers ou oncogénétique. Contrairement aux prévisions initiales, les prescriptions des maladies rares excèdent nettement celles des cancers (80% versus 20%).

Les problématiques pré-analytiques incluant la e-prescription dans le contexte des RCP et la logistique sont un facteur très sensible dans la fluidité du processus de réalisation des examens. La gestion des non-conformités pré-analytiques (action requise sur les échantillons ou la prescription) constitue un poste très chronophage, source de ralentissement.

L'écoulement du flux analytique SeqOIA est très robuste : le nombre de dossiers complets en attente de séquençage est faible et stable. Le temps analytique est de l'ordre de 1 mois.

L'organisation du secteur post-analytique (validation biologique des résultats) est un troisième secteur stratégique. Si le flux d'examens entrants sont comparables dans les deux LBM-FMG, le flux sortant de comptes rendus diffère actuellement sensiblement. En septembre 2021, SeqOIA a généré 73% des comptes rendus maladies rares et 61% des comptes rendus cancers (en dépit d'un démarrage d'activité différé). Le modèle post-analytique de SeqOIA lui est propre. Il est fondé sur les piliers suivants :

1. L'expertise des biologistes : mettre les meilleures compétences en face des questions posées par un examen
2. La mobilisation de l'ensemble des biologistes de la zone nord : 185 biologistes habilités à la validation des examens
3. Le développement bioinformatique au plus près des besoins: 2 groupes Bioinfo SeqOIA pour la génétique constitutionnelle et la génétique somatique
4. Une interface d'interprétation (GLEaves) ouverte et flexible : les biologistes sont libres d'accéder à l'intégralité des données, d'y exercer leur expertise et de répondre sur mesure à la ou aux questions posées par le prescripteur
5. L'animation collective des biologistes via la mise en place de 13 RICB pour les maladies rares et de RCP d'aval pour les tumeurs solides et l'oncohématologie
6. La diffusion des connaissances via des webinaires et la montée en compétence des biologistes.

Cette organisation permet à SeqOIA d'anticiper la montée en charge des examens, de répondre aux défis en matière d'amélioration des rendements diagnostiques et de permettre à l'ensemble des biologistes, sur la zone géographique qui lui est dévolue, de s'intégrer dans la médecine génomique.

CS04 : Etat des lieux à deux ans du démarrage de l'activité de séquençage de génome entier par AURAGEN pour la filière AnDDI-rare

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Julien Thevenon (1), Valentin Klein (2), Virginie Bernard (1), Quentin Charret (2), Anne Thomas (3), Nicolas Pons (4), Yasmine Zerdoumi (4), Marjolaine Willems (5), Laurence Faivre (6), Julian Delanne (6), David Genevieve (5), Elise Schaefer (7), Damien Haye (8), Fanny Laffargue (9), Constance Wells (5), Estelle Colin (10), Christel Thauvin-Robinet (6), Isabelle Marey (11), Elise Boucher (12), Audrey Putoux (8), Salima El Chehadeh (7), Marie Bournez (6), Christine Francannet (9), Sophie Nambot (6), Pauline Monin (8), Aurore Garde (6), Juliette Piard (12), Martine Doco-Fenzy (13), Françoise Devillard (11), Céline Poirsier (13), Marie-Line Jacquemont (14), Sébastien Moutton (15), Pauline Le Tanno (11), Charlotte Dubucs (16), Massimiliano Rossi (8), Consortium AURAGEN (17), Charles Coutton (1), Caroline Janel (18), Céline Pebrel (18), Gaelle Salaun (18), Isabelle Creveaux (18), John Rendu (1), Marine Lebrun (19), Nicolas Chatron (4), Harbuz Radu (1), Renaud Touraine (19), Véronique Satre (1), Xénia Martin (1), Damien Sanlaville (4)

1. AURAGEN, GCS AURAGEN, Grenoble, France
2. AURAGEN, GCS AURAGEN, grenoble, France
3. AURAGEN, GCS AURAGEN, lyon, France
4. AURAGEN, GCS AURAGEN, Lyon, France
5. Centre de génétique, CHU Montpellier, Montpellier, France
6. Centre de génétique, CHU Dijon, Dijon, France
7. Centre de génétique, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
8. Centre de génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
9. Centre de génétique, CHU Clermont-Ferrant, Clermont-Ferrant, France
10. Centre de génétique, CHU Angers, Angers, France
11. Centre de génétique, CHU Grenoble, Grenoble, France
12. Centre de génétique, CHU Besançon, Besançon, France
13. Centre de génétique, CHU Reims, Reims, France
14. Centre de génétique, CHU La Réunion, La Réunion, France
15. Centre de génétique, MSPB Bagatelle, Bordeaux, France
16. Centre de génétique, CHU Toulouse, Toulouse, France
17. GCS AURAGEN, GCS AURAGEN, Grenoble, France
18. AURAGEN, GCS AURAGEN, Clermont-Ferrant, France
19. AURAGEN, GCS AURAGEN, Saint-Etienne, France

Mots clefs : Génomique, AURAGEN, Syndromes malformatifs

Résumé :

Au 15 septembre 2021, après 18 mois de fonctionnement cette indication est très active puisqu'elle concentre 1022 des 2099 prescriptions. Au total, 21 centres ont réalisé au moins une prescription mais 6 centres sont responsables de 77% des prescriptions (790/1022). Les 1022 dossiers sont répartis le long de la chaîne de valeur pré-analytique (19%), analytique (26%), interprétation (35%), rendus au prescripteur (17%). 33 dossiers (3%) sont bloqués sur le processus pour des raisons d'indéterminité ou de problème d'échantillon. Cinq résultats ont été rendus en échec. Parmi les 170 dossiers rendus, 114 étaient négatifs et 56 permettent un diagnostic de certitude.

Le travail d'interprétation se concentrait sur 14 praticiens de la région auvergne-rhône-alpes, qui participent par ailleurs à l'interprétation d'autres pré-indications. Chaque interprétation a été réalisée en binôme moléculaire et cytogénéticien, et discutée en réunion de validation interne (RVI) avant le rendu de résultat. Les RVI étaient régionales en 2020, puis locales en 2021. La démarche active d'inclusion de praticiens hors de cette région a été entamée pour réduire le délai d'interprétation et de rendu de résultat.

Parmi les 175 résultats rendus, nous avons identifié 13 anomalies chromosomiques confirmées secondairement par caryotype, FISH ou ACPA. Une homodisomie uniparentale paternelle du chr15 a été identifiée. Aucune anomalie chromosomique équilibrée a été diagnostiquée dans cette indication.

Aucune récurrence entre les patients n'a été observée au sein de cette indication. Au-delà des diagnostics médicaux de routine, on mentionne des résultats d'intérêt scientifique dans des gènes de publication très récente (*CDH2*, *CUL3*), des variations candidates de gènes non publiés (*DPP6*, *MINK1*). Entre indications, trois patients porteurs de variations

de novo de *MN1* ont été identifiés, proposant la participation à une série internationale.

Les prescriptions de foetopathologie illustrent la difficulté à définir certaines indications de malformation d'organe spécifique au sein des syndromes malformatifs.

Pour trois familles, le séquençage pan-génomique a permis la précision de phénotypes complexes où plusieurs diagnostics mendéliens ont été réalisés. Pour l'un, le diagnostic d'une anomalie du développement sporadique causée par une variation de novo de *SOX4*, associée à une variation familiale de *F11* expliquant les antécédents sans que ce soit le motif de prescription. Pour les deux autres familles, deux pathologies récessives ont été identifiées et expliquant des phénotypes complexes. Notamment, un enfant a été diagnostiqué porteur d'une microdélétion 22q11.2 paternelle et d'une variation moléculaire maternelle de *BRWD3*.

Cet état des lieux permet de démontrer l'apport du WGS pour le diagnostic des anomalies du développement, l'organisation analytique robuste proposée par AURAGEN, et la dynamique d'intégration de nouveaux praticiens pour participer à cette activité de laboratoire innovante.

CS05 : Solve-RD : partage systématique des données d'exome et de génome à l'échelle européenne et réanalyse collaborative pour résoudre les maladies rares

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anne-Sophie Denommé-Pichon (1, 2), Elke de Boer (3, 4), Adam Jackson (5), Elisa Benetti (6), Siddharth Banka (5, 7), Ange-Line Bruel (1, 2), Gioglio Casari (8, 9), Andrea Ciolfi (10), Jill Clayton-Smith (5, 7), Bruno Dallapiccola (10), Yannis Duffourd (1, 2), Kornelia Ellwanger (11, 12), Christian Gilissen (3, 13), Holm Graessner (11, 12), Tobias Haack (11), Marketa Havlovicova (14), Alexander Hoischen (15, 13), Anne Hugon (16), Nolwenn Jean (2), Tjitske Kleefstra (3, 4), Anna Lindstrand (17), Estrella López-Martín (18), Milan Macek Jr. (14), Leslie Matalonga (19), Manuela Morleo (9), Sébastien Moutton (2), Vincenzo Nigro (9), Ann Nordgren (17), Maria Pettersson (17), Michele Pinelli (9), Simone Pizzi (10), Manuel Posada (18), Clementina Radio (10), Alessandra Renieri (20, 6), Caroline Rooryck (21), Lukas Ryba (14), Hana Saftaou (1, 2), Martin Schwarz (14), Marco Tartaglia (10), Christel Thauvin-Robinet (1, 22), Julien Thevenon (2), Annalaura Torella (8, 9), Frédéric Tran Mau-Them (1, 2), Aurélien Trimouille (23), Pavel Votyk (14), Klea Vyshka (16, 24), Birte Zurek (11, 12), Alain Verloes (16, 24), Christophe Philippe (1, 2), Antonio Vitobello (1, 2), Lisenka Vissers (3, 4), Laurence Faivre (2, 22), Orphanomix Groupe de cliniciens (25)

1. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
2. UMR1231 GAD, Inserm - Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
3. Dept of Human Genetics, Radboudumc, Nijmegen, Pays-Bas
4. Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboudumc, Nijmegen, Pays-Bas
5. Manchester Centre for Genomic Medicine, University of Manchester, Manchester, Royaume-Uni
6. Med Biotech Hub and Competence Center, Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italie
7. Manchester Centre for Genomic Medicine, Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, Royaume-Uni
8. Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania, Napoli, Italie
9. Telethon, Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Italie
10. Genetics and Rare Diseases Research Division, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, Italie
11. Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tübingen, Tübingen, Allemagne
12. Centre for Rare Diseases, University of Tübingen, Tübingen, Allemagne
13. Radboud, Institute for Molecular Life Sciences, Nijmegen, Pays-Bas
14. Dept of Biology and Medical Genetics, Charles University Prague, Prague, République tchèque
15. Dept of Internal Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases (RCI), Radboudumc, Nijmegen, Pays-Bas
16. Dept of Genetics, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Université de Paris, Paris, France
17. Karolinska, Institutet, Solna, Suède
18. Institute of Rare Diseases Research, Spanish Undiagnosed Rare Diseases Cases Program (SpainUDP) & Undiagnosed Diseases Network International (UDNI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Espagne
19. CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation, The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelone, Espagne
20. Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italie
21. MRGM INSERM U1211, University Bordeaux, Bordeaux, France
22. Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », Centre de Génétique, FHU-TRANSLAD et Institut GIMI, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
23. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux - Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France
24. INSERM UMR 1141, Hôpital Robert-Debré, Paris, France
25. Service de génétique, Centres de génétique, France, France

Mots clefs : Réanalyse, partage de données, exome, génome, ClinVar, Solve-RD

Résumé :

Introduction

Le rendement diagnostique de l'exome dans les anomalies du développement est de 35 à 40 %, laissant plus de la moitié des patients sans diagnostic. Solve-RD, un projet européen Horizon 2020, a pour but de résoudre l'impasse diagnostique et d'identifier les causes moléculaires des maladies génétiques rares encore non expliquées. Le projet agrège près de 19000 exomes et génomes de patients sans diagnostic partagés par les réseaux européens de référence (ERN), pour réanalyser les données à l'aide de pipelines bioinformatiques automatisés et standardisés.

Nous présentons les résultats des réanalyses et l'impact de la mise à disposition des données génomiques des patients inclus sur le territoire français au sein de la cohorte ERN-ITHACA.

Méthodes

En vue de la réanalyse systématique des données génomiques des patients sans diagnostic de la cohorte de Solve-RD, dix pipelines ont été développés et lancés sur les données brutes. Chaque pipeline mettait en évidence un type de variation donnée ou utilisait des approches innovantes : 1) variations (probablement) pathogènes dans ClinVar, 2) SV et CNV, 3) éléments mobiles insérés (EMI), 4) variations mitochondriales, 5) disomies uniparentales, 6) variations dans des régions d'homozygotie, 7) variations de novo, 8) expansions de microsatellites, 9) filtres à partir

de bases de données telles que Gene4denovo, 10) méta-analyses.

En parallèle de la réanalyse systématique, les centres investigateurs de Solve-RD avaient accès aux variations via l'outil RD-Connect-GPAP, permettant de réaliser des requêtes ciblées sur l'ensemble de la cohorte, d'identifier des variations candidates et de contacter les centres ayant partagé les données pour vérifier la corrélation génotype-phénotype.

Résultats

Nous avons pu inclure 1700 cas index sur le territoire français et près de 19000 en Europe.

En 1 an et demi, 1333 exomes ou génomes ont été réanalysés avec les 10 pipelines développés par le consortium. 309 patients avaient au moins une variation candidate. Le pipeline basé sur ClinVar a mené à l'identification de 5 diagnostics et celui des EMI a mené à 1 diagnostic.

Nous avons été contactés par d'autres centres investigateurs pour 22 variations, 2 ont mené à un diagnostic, 3 ont permis d'établir des collaborations sur des gènes encore non connus en pathologie humaine, 4 sont en cours de ségrégation, 13 ont été écartées (phénotype non compatible, variations peu convaincantes sur le plan moléculaire, variations héritées après ségrégation, faux positifs).

Conclusion

Les réanalyses et la mise à disposition des données génomiques ont déjà permis, à ce jour, d'établir 8 diagnostics au sein de la cohorte française et l'implication potentielle de 3 gènes en pathologie humaine. Le pipeline avec le plus fort rendement diagnostique était celui basé ClinVar. La mise à disposition des données de séquences était également un excellent moyen d'augmenter le rendement diagnostique sur le long terme sans nécessiter de travail de réanalyse.

CS06 : Conduite à tenir lors de l'identification de CNVs PIEV en diagnostic prénatal et postnatal - Retour sur une enquête d'opinion pluridisciplinaire et multicentrique française

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Floriane LEJAMTEL (1, 2), Cécile OHEIX (1), Elisa MORALES (1), Jelena MARTINOVIC (3), Philippe LABRUNE (4), François PETIT (5), Aline RECEVEUR (2), Nelly FRYDMAN (2), Alexandra BENACHI (1), Chloé PUISNEY-DAKHLI (2), Alexandre VIVANTI (1)

1. Service de Gynécologie Obstétrique, Hopital Antoine Béchère, GHU Paris Saclay, AP-HP, Clamart, France
2. Laboratoire de Cytogénétique, Service d'Histologie, Embryologie, Cytogénétique, Hopital Antoine Béchère, GHU Paris Saclay, AP-HP, Clamart, France
3. Unité de Foetopathologie, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hopital Antoine Béchère, GHU Paris Saclay, AP-HP, Clamart, France
4. Service de Pédiatrie, Hopital Antoine Béchère, GHU Paris Saclay, AP-HP, Clamart, France
5. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Hopital Antoine Béchère, GHU Paris Saclay, AP-HP, Clamart, France

Mots clefs : Susceptibilité génétique, variations du nombre de copies (CNV), pénétrance, expressivité, conseil génétique, troubles neuro-développementaux

Résumé :

La démocratisation des puces à ADN au cours de ces dernières années a révélé l'identification de CNVs (Copy Number Variations) récurrents responsables de phénotypes variables. Un travail du consortium AchroPuce a permis d'établir une liste de ces CNVs récurrents reconnus majoritairement comme des facteurs de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux et identifiés PIEV (Pénétrance Incomplète et à Expressivité Variable). Les CNV PIEV soulèvent des questions sur la gestion de leur rendu mais aussi sur la conduite à tenir en terme de prise en charge médicale. En effet, ces CNVs sont souvent hérités de parents asymptomatiques et aucune recommandation n'est disponible en France ce qui rend la prédiction du phénotype et le conseil génétique complexes.

Cette problématique concerne tous les professionnels impliqués dans la prise en charge des patients chez lesquels de tels variants sont identifiés ainsi que leur famille. Nous avons proposé à ces professionnels de répondre à un questionnaire axé sur trois domaines : le diagnostic postnatal, le diagnostic prénatal et la foetopathologie. Cette étude a pour but de recueillir leurs pratiques mais aussi leurs avis sur la place des variants PIEV au sein de ces secteurs.

Les professionnels sont majoritairement favorables au rendu des CNVs PIEV aux patients au cours d'un diagnostic postnatal (91%). Cependant, leurs avis divergent quant au dépistage ou non des apparentés. Par ailleurs, l'identification de tels CNV PIEV chez le premier enfant d'un couple et un de ses parents suggère de prévoir un conseil génétique adapté, en vue d'une prochaine grossesse (demande de diagnostic prénatal - DPN). Les avis des professionnels sont partagés à ce sujet (28% en faveur d'une demande de DPN contre 73% opposés) et fortement influencés par le contexte familial. L'identification fortuite d'un CNV PIEV chez un fœtus dans le cadre d'une grossesse en cours divise les professionnels de santé quant au comportement à adopter sur le rendu, le conseil génétique et la prise en charge associée (suivi postnatal, interruption médicale de grossesse...). Ces disparités se réduisent lorsque ce type de CNVs est associé à des signes d'appel échographiques, et d'autant plus s'ils sont précurseurs de troubles du neuro-développement.

Dans le cadre d'une grossesse interrompue (foetopathologie), les pratiques des professionnels ont tendance à être proches de celles du diagnostic postnatal concernant le rendu des CNVs. Quant à la prise en charge des patients et de leurs apparentés, les professionnels adopteraient les mêmes attitudes qu'en diagnostic prénatal.

En conclusion, cette étude nous permet de faire un état des lieux sur les pratiques des professionnels de santé en charge des patients chez qui un CNV PIEV a été identifié et de leurs apparentés. Les avis des professionnels concernant cette thématique dans les trois domaines du diagnostic prénatal, diagnostic postnatal et de la fœtopathologie diffèrent et sont régis par différents facteurs.

CS07 : The French OncoGenetic Database : FrOG

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Laurent Castéra (1), Sandrine Caputo (2), Stéphanie Baert-Desurmont (3), Camille Baron (4), Nicolas Philippe (5), Anne-Laure Bougé (6), Thibaut Lavolé (1), Alexandre Atkinson (1), Sophie Coutant (3), Marie-Pierre Buisine (7), Nicolas Sévenet (8), Florence Coulet (9), Tetsuro Noguchi (10), Marie Beaumont (11), Christine Toulas (12), FrOG Le consortium (13)

1. Laboratoire de Biologie et de Génétique du Cancer, INSERM U1245, Centre Normand de Génomique Médicale et Médecine Personnalisée, CLCC Centre François Baclesse, Caen, France
2. Université Paris Sciences-Lettres, Service de Génétique,, Institut Curie, Paris, France
3. Unité de Génétique moléculaire, INSERM U1245, Centre Normand de Génomique Médicale et Médecine Personnalisée, CHU, Rouen, France
4. Direction Data & Partenariat, UNICANCER, Paris, France
5. C/IRMB, SeqOne S.A.S, Montpellier, France
6. C/IRMB, Seqone S.A.S, Montpellier, France
7. Oncologie moléculaire, Centre de Biologie Pathologie Génétique, CHU de Lille, Lille, France
8. Unité d'Oncogénétique, INSERM U1218, Institut Bergonié, Bordeaux, France
9. Département de Génétique, Sorbonne Université, APHP, Paris, France
10. Laboratoire d'oncogénétique moléculaire, Département de biologie du cancer , Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France
11. Laboratoire de génétique moléculaire et génomique, CHRU Rennes, Rennes, France
12. Laboratoire d'Oncogénétique, IUCT-Oncopole, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France
13. Centre François Baclesse , Caen ; Institut Curie , Paris ; CHU de Rouen ; Institut Paoli Calmettes, Marseilles ; CHU de Lille ; Institut Claudius Regaud- IUCT, Toulouse ; CHU de Rennes ; AP-HP ; Institut Bergonié, Bordeaux ; Centre Oscar Lambret , Lille ; Centre Léon Bérard, Lyon ; Gustave Roussy , Villejuif ; Centre Jean Perrin , Clermont-Ferrand ; CHU Grenoble; Centre Georges François LECLERC , Dijon , ., Paris, France

Mots clefs : Bases de données, RGPD, interprétation, variants

Résumé :

Afin de garantir une prise en charge optimale des familles suspectes de formes héréditaires de cancer, l'interprétation des variants génétiques identifiés dans les laboratoires d'oncogénétique doit être pertinente et harmonisée au niveau national. Pour améliorer le système actuel, le Groupe Groupe Génétique et Cancer - Unicancer (GGC) a initié et élaboré le programme FrOG (French OncoGenetics Database). L'objectif de FrOG est de centraliser de manière sécurisée les variants de gènes de prédisposition au cancer identifiés chez les patients vus en consultation d'oncogénétique dans une base de données permettant leur annotation, curation et expertise, au sein d'un environnement réglementaire maîtrisé pour les aspects de protection des données des patients (RGPD), et relatifs à la réglementation en vigueur concernant les données de santé, rendue critique par la nature des données. FrOG vise à garantir aux patients et aux professionnels de santé un environnement sécurisé pour traiter ces informations génétiques. Afin de proposer une gouvernance harmonieuse de FrOG, le GGC a constitué un consortium réunissant les laboratoires membres du GGC et UNICANCER en tant que coordinateur et personne morale représentant le GGC. Le consortium régit les modalités d'accès, l'utilisation et l'exploitation de la base FrOG et définit les règles de fonctionnement et la contractualisation avec les partenaires publics et privés. Le consortium FrOG développe et maintient, une suite logicielle qui s'articule autour d'une base de données, d'un pipeline de traitement et d'annotation des données, d'une API sécurisée et d'une interface web. FrOG a permis la reprise des données du GGC aussi bien pour les gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, que pour les gènes de prédisposition aux cancers du côlon et polyposes, du syndrome de Li Fraumeni, et des cancers gastriques diffus héréditaires. L'application web de FrOG, accessible par les laboratoires d'oncogénétique membres, intègre 11912 variants identifiés chez 41605 patients pouvant être appelés via un moteur de recherche. Les résultats de la recherche sont filtrables selon plusieurs critères. L'interface présente les annotations dans des pages par variants et propose des liens vers des bases généralistes ou d'experts externes. Elle permet également une gestion de la bibliographie et la traçabilité des décisions d'expertise préfigurant un système de curation automatisable. Le recueil des données des nouveaux patients est prévu de manière déclarative sur un dépôt sécurisé à l'aide d'un fichier soumission. Cet outil permettra la mise en relation de réseaux d'experts permettant ainsi une curation assistée par le système,

associée à des alertes de reclassification. Au final FrOG permettra une standardisation des interprétations au niveau national, une meilleure visibilité de l'expertise nationale et envisager des modèles de valorisation pertinents pour son maintien.

Pièce jointe : FrOG_assise2022_final.docx

CS08 : Interprétation et conséquences de l'identification des variations de TP53 issues de l'analyse de 22 500 panels HBOC français

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Edwige Kasper (1), Stéphanie Baert-Desurmont (1), Noémie Basset (2), Florence Coulet (2), Lisa Golmard (3), Jessica Le Gall (3), Nadia Boutry-Kryza (4), Juliette Albuissou (5), Sarab Lizard (6), Christine Toulas (7), Céline Garrec (8), Mathilde Gay-Bellile (9), Nicolas Sévenet (10), Paul Vilquin (11), Marie Bidart (12), Fanny Brayot (13), Gaëlle Bougeard (1), Thierry Frebourg * (14), Claude Houdayer (1)

1. Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245 et CHU de Rouen, Département de Génétique, Centre Normand de Génomique et Médecine Personnalisée, FHU Génomique G4, CHU Rouen, F-76000 Rouen, France, Rouen, France
2. Département de Génétique, UF d'Onco-Angiogénétique et Génomique des tumeurs solides, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, Paris, France
3. Service de Génétique, Institut Curie, Paris Sciences Lettres Research University, Paris, France, Paris, France
4. Service de Génétique Moléculaire et Médicale, Hospices Civils de Lyon, Bron, France, Lyon, France
5. Laboratoire de Génétique, Centre George François Leclerc, 21079 Dijon, France, Dijon, France
6. Service de cytogénétique et génétique moléculaire, CHU de Nancy, Rue du morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, Nancy, France
7. INSERM UMR 1037 et Institut Claudius Regaud, IUCT-O, Toulouse Cancer Research Center, Toulouse, France , Toulouse, France
8. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Institut de Biologie, CHU Hôtel Dieu, Nantes Cedex 1, France, Nantes, France
9. Département d'Oncogénétique et INSERM U1240, «Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques», Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France, Clermont-Ferrand, France
10. Inserm U916, Département de Pathologie, Laboratoire de Génétique Constitutionnelle, Institut Bergonié, Bordeaux, France, Bordeaux, France
11. Service de Génomique des Tumeurs et Pharmacologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, F-75010, Paris, France
12. Laboratoire de Génétique Moléculaire: Maladies Rares et Oncologies, Institut de Biologie et Pathologie, CHU Grenoble Alpes, F-38700 Grenoble, France , Grenoble, France
13. Service de Génétique, Institut de Cancérologie Jean Godinot, F-51100 Reims, France, Reims, France
14. Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, et Département de Génétique, CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, Inserm, Université de Rouen et CHU de Rouen, Rouen, France

Mots clefs : panels HBOC, TP53, prédisposition héréditaire au cancer

Résumé :

Depuis 2017, un panel de 13 gènes, incluant *TP53*, a été validé par le Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse des patients évocateurs d'une prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire (HBOC). Le cancer du sein étant l'entité la plus fréquente du spectre tumoral lié aux altérations constitutionnelles de *TP53* ou syndrome de Li-Fraumeni (LFS), nous avons entrepris de collecter à grande échelle les variations constitutionnelles de *TP53* identifiées par l'analyse de panels HBOC et de les classer. Ainsi, le séquençage de plus de 22 500 panels HBOC parmi les laboratoires de génétique moléculaire français a permis la détection de 203 variations hétérozygotes (ratio allélique > 35 %) de *TP53* (1 %), après exclusion des variations liées à de l'hématopoïèse clonale ou correspondant à de l'ADN tumoral circulant. Dans cette cohorte, 65 % des patients présentaient un cancer du sein (âge médian = 39 ans [24 -82]) et 6,4% de cancer de l'ovaire (âge médian = 70 ans [38 - 81]).

La plupart des variations de *TP53* identifiées n'étant pas encore classées par le groupe d'experts ClinGen, nous avons effectué ce travail en respectant les recommandations de classement spécifiques pour *TP53* adaptées de l'ACMG. Ainsi, 40 % des variations identifiées étaient délétères (classes 4 et 5), le reste correspondait à des VSI nécessitant des investigations complémentaires. De façon intéressante, 45 % de ces variations délétères n'avaient jamais été décrites auparavant dans le LFS (*IARC TP53 database* et base de données locale) suggérant un spectre mutationnel différent chez les patients HBOC. Un enrichissement en variations pathogènes a été observé parmi les patients remplissant les critères nosologiques de Chompret utilisés dans le LFS (cancer du sein < 36 ans, antécédents familiaux évocateurs ou tumeurs primitives multiples). Dans cette cohorte, un âge de développement plus précoce des cancers du sein (âge médian = 29,5 ans) semble associé aux variations de *TP53* à effet perte de fonction et non aux variations à effet dominant-négatif (âge médian = 36 ans). De façon surprenante, parmi les patients présentant un cancer du sein ou de l'ovaire plus tardif (âge médian respectivement de 46 et 79 ans) nous avons également identifié 30 % de variations pathogènes de *TP53*, perte de fonction ou à effet dominant-négatif, certaines correspondant à des hot spots mutationnels et déjà décrites dans des familles LFS associées à une survenue de cancers dès l'âge pédiatrique. Cette observation permet de rappeler la pénétrance incomplète des variations de *TP53*.

L'identification de ces variations pathogènes de *TP53*, associées aux cancers de l'enfant chez des adultes dont l'histoire personnelle et familiale de cancer est éloignée du LFS confirme l'existence de facteurs modificateurs et souligne toute l'importance des réseaux d'expertise ainsi que la complexité du conseil génétique et de la prise en charge de ces patients et leurs familles.

*Ces travaux sont dédiés à la mémoire du Pr T. Frebourg.

Pièce jointe : Résumé assises de Génétique 2022_TP53 et panel HBOC.docx

CS08b : RCP nationale Li-Fraumeni : retour sur 2 ans d'activité & hommage au Pr Thierry Frebourg

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Nadège CORRADINI (1), Edwige Kasper (2), Gaëlle Bougeard (2), Valérie BONADONA (3), Olivier CARON (4), Christine CHEVREAU (5), Jérôme Doyen (6), Alexandre ESCANDE (7), Marion GAUTHIER VILLARS (8), Léa GUERRINI ROUSSEAU (9), Daniel ORBACH (10), Valérie LAURENCE (10), Pierre VANDE PERRE (11), Laurence BRUGIERES* (9), Thierry Frebourg * (12)

1. Institut d'hémo-oncologie pédiatrique, IHOPE, Centre Léon Bérard, Lyon, France, Lyon, France
2. Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245 et CHU de Rouen, Département de Génétique, Centre Normand de Génomique et Médecine Personnalisée, FHU Génomique G4, CHU Rouen, F-76000 Rouen, France, Rouen, France
3. Unité de Prévention et d'Epidémiologie Génétique, Département d'onco-génétique, Centre Léon Bérard, Lyon, France, Lyon, France
4. Département de Médecine Oncologique, Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay, Villejuif, France, Villejuif, France
5. Département de Médecine, Oncologie médicale, IUCT Oncopole, Toulouse, France, Toulouse, France
6. Département de Radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France, Nice, France
7. Département de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret, Lille, France, Lille, France
8. Service de Génétique, Institut Curie, Paris Sciences Lettres Research University, Paris, France, Paris, France
9. Département de Cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay, Villejuif, France, Villejuif, France
10. Service de Pédiatrie et d'adolescents, SIREDO, INSERM U830, Institut Curie, Paris Sciences Lettres Research University, Paris, France, Paris, France
11. Département d'Oncogénétique, IUCT-O, Toulouse Cancer Research Center, Toulouse, France, Toulouse, France
12. Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, et Département de Génétique, CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, Inserm, Université de Rouen et CHU de Rouen, Rouen, France

Mots clefs : Réunion de concertation pluridisciplinaire, TP53, syndrome de Li-Fraumeni, médecine personnalisée

Résumé :

La détection croissante des altérations constitutionnelles de *TP53*, à l'origine du syndrome de Li-Fraumeni (LFS), maintenant inclu dans de nombreux panels NGS, a fait émerger la nécessité d'homogénéiser les pratiques en France : de l'interprétation des variations à la prise en charge du patient porteur et de sa famille.

Une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) a été créée, en 2019, sous l'impulsion de l'équipe de génétique du CHU de Rouen, en collaboration avec la SFCE et le GGC. Un quorum, comprenant des généticiens cliniciens et biologistes, des oncologues médicaux, oncopédiatres et des radiothérapeutes, a été constitué.

Une visio-conférence organisée tous les 2^e mercredi de chaque mois permet au professionnel référent du patient d'exposer la problématique clinique en lien avec une suspicion ou un diagnostic avéré de LFS. Il fournit en amont, via un réseau informatique sécurisé, une fiche d'inscription comprenant les antécédents familiaux et personnels connus, les résultats biologiques validés et la question posée. La classification de la variation est alors reprise selon les critères adaptés de l'ACMG en se référant notamment aux résultats des tests fonctionnels publiés ou développés au laboratoire de Rouen ainsi qu'aux bases de données nationale et internationale décrivant les familles porteuses de la même altération.

26 séances de RCP ont été organisées de juin 2019 à septembre 2021 au cours desquelles un nombre croissant de dossiers a été analysé : au total 170, dont 164 nouveaux cas, 5 cas ayant fait l'objet d'une 2^{ème} présentation et 1 cas d'une 3^{ème}. 40 dossiers seulement concernaient des patients mineurs (âge médian 34 ans [0-84]). La majorité des dossiers ont été présentés afin de valider les modalités de suivi du patient ou la réalisation des tests présymptomatiques dans la famille, particulièrement chez les apparentés mineurs. Des adaptations thérapeutiques (protocoles de chimiothérapie, allègement de la radiothérapie) ont également été proposées. 85 % des patients évoqués lors de cette RCP étaient porteurs d'une variation hétérozygote pathogène de *TP53* (classe 4 ou 5), de rares variations de signification incertaine ou des variations à faible ratio allélique ont également été discutées.

Cette RCP souligne la nécessité d'un suivi sur le long terme des patients afin d'actualiser les guidelines (nouveaux tests biologiques, enrichissement des bases cliniques...), d'évaluer, grâce à un suivi prospectif, l'intérêt du diagnostic présymptomatique et de la surveillance, ainsi que l'importance de la création d'un quorum de radiologues pour formaliser des guidelines fixant les modalités de réalisation et d'interprétation des imageries dans le cadre du LFS.

La création de cette RCP nationale donne toute sa place à un réseau d'expertise LFS en harmonisant les pratiques françaises, légitimant des décisions médicales individualisées complexes et en permettant d'enrichir les connaissances clinico-biologiques liées aux altérations de *TP53*.

Pièce jointe : Résumé assises de Génétique 2022_RCP LFS.docx

CS09 : Approche vie-entière pour caractériser les déterminants génétiques des volumes cérébraux sous-corticaux et leur lien avec les maladies neurodégénératives

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Quentin Le Grand (1), Claudia L Satizabal (2, 3), Hieab H. H. Adams (4, 5), Joshua C. Bis (6), Sudha Seshadri (2, 3), Christophe Tzourio (1, 7), Bernard Mazoyer (8, 9), Stéphanie Debette (1, 10)

1. , University of Bordeaux, INSERM, Bordeaux Population Health Center, UMR1219, Bordeaux, France
2. Glenn Biggs Institute for Alzheimer's and Neurodegenerative Diseases, Department of Population Health Sciences, UT Health San Antonio, San Antonio, Etats-Unis
3. Department of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, Etats-Unis
4. Department of Radiology and Nuclear Medicine, Erasmus MC, Rotterdam, Pays-Bas
5. Department of Clinical Genetics, Erasmus MC, Rotterdam, Pays-Bas
6. Cardiovascular Health Research Unit, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Etats-Unis
7. Department of Medical Informatics, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France
8. Institute of Neurodegenerative Diseases, UMR5293, University of Bordeaux, CNRS, CEA, Bordeaux, France
9. Department of Neuroradiology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France
10. Department of Neurology, Institute of Neurodegenerative Diseases, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

Mots clefs : Génomique, Epidémiologie, Approche vie-entière, Volumes sous-corticaux, Démence

Résumé :

Background: Subcortical brain structures play a key role in pathological processes of age-related neurodegenerative disorders. Mounting evidence also suggests that early-life factors may have an impact on the development of common late-life neurological diseases, including genetic factors that can influence both brain maturation and neurodegeneration.

Objectives: Using large population-based brain imaging datasets across the lifespan ($N \leq 40,628$) we aimed to: (i) estimate the heritability of subcortical volumes in young (18-35), middle (35-65), and older age (65+), and their genetic correlation across age groups; (ii) identify whether genetic loci associated with subcortical volumes in older persons also show associations in early adulthood, and explore underlying genes using transcriptome-wide association studies (TWAS); (iii) explore their association with neurological phenotypes.

Methods: We first estimated the heritability of subcortical volumes in different age groups in population-based cohorts (i-Share cohort for young adults; 3C-Dijon for older adults) and in family-based cohorts (Framingham Heart Study, in middle-aged and older adults). We studied genetic correlation between subcortical volumes in young and middle-aged to older adults. We then tested variants, previously identified in genome-wide association study (GWAS) of subcortical volumes in older adults, in i-Share individually and aggregated in genetic risk scores (GRS). We conducted a TWAS using the summary statistics from the GWAS of subcortical volumes. For the significant signals, we generated gene expression scores in i-Share and tested them in association with subcortical volumes. We explored the relation between the identified loci associated with subcortical volumes in TWAS and single-variant analyses in i-Share, with Alzheimer disease (AD), Parkinson disease (PD) and cognition. We finally tested the association between genetically-determined AD and PD with subcortical volumes in young and older adults using Mendelian randomization.

Results: Heritability of subcortical volumes consistently decreased with increasing age. GRS for smaller caudate nucleus, putamen and hippocampus volume in older adults were associated with smaller volumes in young adults. Individually, ten loci associated with subcortical volumes in older adults also showed associations in young adults. Within these loci, TWAS showed that expression of several genes in brain tissues (especially *MYLK2* and *TUFM*) was associated with subcortical volumes in both age-groups. One risk variant for smaller caudate nucleus volume (*TUFM* locus) was associated with lower cognitive performance. Genetically-predicted AD was associated with smaller subcortical volumes in middle and older age.

Conclusions: Our findings provide novel insights into the genetic determinants of subcortical volumes across the lifespan. More studies are needed to decipher the underlying biology and clinical impact.

Pièce jointe : Abstract_AGHC_subcort_FINAL.pdf

CS10 : L'étude cas-témoin européenne ADES identifie les gènes ATP8B4 et ABCA1 comme nouveaux facteurs de risque de maladie d'Alzheimer à partir de 32 558 exomes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Gaël Nicolas (1), Marc Hulsman (2), Camille Charbonnier (3), Benjamin Grenier-Boley (4), Olivier Quenez (5), collaborators ADES (6), Collaborators ADSP (7), Anne Boland (8), Dominique Campion (9), Jean-François Deleuze (8), Stéphanie Debette (10), Jean-François Dartigues (10), Emmanuelle Génin (11), Mark Lathrop (12), Florence Pasquier (13), Richard Redon (14), David Wallon (15), Aline Zarea (16), Jordi Clarimon (17), John Van Swieten (18), Michael Greicius (19), Jennifer Yokoyama (20), Philippe Amouyel (4), Carlos Cruchaga (21), John Hardy (22), Alfredo Ramirez (23), Simon Mead (24), Wiesje van der Flier (25), Cornelia van Duijn (26), Julie Williams (27), Céline Bellenguez (4), Jean-Charles Lambert (4), Henne Holstege (28)

1. Service de Génétique et Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes, CHU de Rouen et Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, Inserm, Université de Rouen et CHU de Rouen, Rouen, France
2. Genomics of Neurodegenerative Diseases and Aging, Department of Human Genetics, Amsterdam University Medical Center (location VUmc), Neuroscience Campus Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, Amsterdam, Pays-Bas
3. Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, et Département de Génétique, et Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes, CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, Inserm, Université de Rouen et CHU de Rouen, Rouen, France
4. , Institut Pasteur de Lille, Lille, France
5. Département de Génétique et Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes, CHU de Rouen et Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, Inserm, Université de Rouen et CHU de Rouen, Rouen, France
6. , aucun, Europe, France
7. , aucun, Aucune, Etats-Unis
8. Centre National de Recherche en Génomique Humaine, CEA, CNRGH, Evry, France
9. Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, et Département de Génétique, et Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes, CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée et Département de Recherche, Centre Hospitalier du Rouvray, Inserm, Université de Rouen, CHU de Rouen et Centre Hospitalier du Rouvray, Rouen, France
10. Inserm UMR1219, Univ. Bordeaux, Bordeaux, France
11. Inserm UMR-1078, CHRU Brest, Univ. Brest, Brest, France
12. , McGill University and Génome Québec Innovation Centre, Montréal, Canada
13. Service de Neurologie et Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes, CHU de Lille, Lille, France
14. Inserm UMR-1087 / CNRS UMR 6291, l'institut du thorax, Univ Nantes, Nantes, France
15. Département de Neurologie et Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes, CHU de Rouen et Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, Inserm, Université de Rouen et CHU de Rouen, Rouen, France
16. Service de Neurologie et Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes, CHU de Rouen et Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, Inserm, Université de Rouen et CHU de Rouen, Rouen, France
17. Department of Neurology, Il B Sant Pau, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, , Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelone, Espagne
18. Department of Neurology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Pays-Bas
19. Department of Neurology and Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, Stanford, Etats-Unis
20. Memory and Aging Center, Department of Neurology, San Francisco, San Francisco, Etats-Unis
21. NeuroGenomics and Informatics , Washington University, St. Louis, Etats-Unis
22. Department of Molecular Neuroscience, UCL institute of neurology, Londres, Royaume-Uni
23. Department of Psychiatry and Psychotherapy,, University of Cologne, Medical Faculty, , Cologne, Allemagne
24. MRC Prion Unit , UCL Institute of Prion Diseases, Londres, Royaume-Uni
25. Alzheimer Center Amsterdam, Department of Neurology, Amsterdam Neuroscience, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam UMC, Amsterdam, Pays-Bas
26. Department of Epidemiology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Pays-Bas
27. MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Division of Psychological Medicine and Clinical Neuroscience, , School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, Royaume-Uni
28. Genomics of Neurodegenerative Diseases and Aging, Department of Human Genetics, Amsterdam University Medical Center (location VUmc), Neuroscience Campus Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas

Mots clefs : Alzheimer, facteur de risque, association, pangénomique, maladie complexe

Résumé :

En dehors des rare familles de maladie d'Alzheimer (MA) de transmission autosomique dominante, la MA est de déterminisme complexe pour la majorité des patients, avec un rôle important des facteurs génétiques. La composante génétique de la MA a été principalement évaluée par GWAS (études d'association pangénomiques sur puces à ADN), qui incluent principalement des variants fréquents. Le développement du séquençage d'exomes/génomes a révélé une grande diversité interindividuelle en variants rares, enrichis en variants potentiellement délétères, ce qui en fait de bons candidats facteurs de risque. Les premières études d'association cas-témoins sur les variants rares ont révélé le rôle des variants rares codants de *TREM2*, *ABCA7* et *SORL1*, avec des odds ratios plus élevés qu'en GWAS. Afin d'identifier de nouveaux gènes associés à la MA par le biais de variants rares, de grandes études internationales sont maintenant indispensables.

Dans le consortium européen ADES, nous avons mis en commun les fichiers fastq d'exomes ou BAMs de génomes de 25 982 individus, combinant, dans la plus large étude de ce type sur la MA, des données européennes (France [CNRMA] de Rouen, institut Pasteur de Lille, études FREX et 3C), Pays-Bas, Allemagne, Royaume Uni, Espagne) et américaines (consortium ADSP). L'ensemble des données a fait l'objet d'un traitement bioinformatique commun et d'un contrôle qualité (QC) extensif, afin d'homogénéiser les données et de restreindre aux régions comparables. Après QC, nous avons effectué un test de charge pangénomique à l'échelle du gène sur 12 652 patients (dont 4 060 avec une forme précoce, début < 65 ans) et 8 693 témoins, portant sur les variants codants rares (fréquence allélique < 1%) avec des niveaux progressifs de prédiction du caractère délétère (tronquants triés par LOFTEE, faux sens triés par score REVEL).

En plus des 3 gènes connus, nous avons identifié un nouveau gène significatif à l'échelle de l'exome ($p < 10^{-6}$), *ATP8B4*. Sept autres gènes présentaient des p-valeurs suggestives, dont *ABCA1* et *ADAM10*. Après réplique sur 3590 cas et 9389 contrôles indépendants, nous avons répliqué *ATP8B4* et *ABCA1*, *ADAM10* restant suggestif après méta-analyse. Certains de ces gènes appartiennent aussi à des loci de GWAS, indépendamment. Nous avons repris tous les loci de GWAS et identifié *RIN3*, *CLU*, *ZCWPW1* et *ACE* comme portant probablement le rôle biologique car indépendamment touchés par un enrichissement en variants rares codants.

Ces gènes soutiennent encore plus le rôle du peptide Aβ dans la physiopathologie. *ABCA1*, en lipidant APOE, est impliqué dans l'agrégation d'Aβ. *ADAM10* empêche le clivage d'APP en Aβ. Le rôle d'*ATP8B4*, gène purement microglial, reste à déterminer, la microglie jouant un rôle important. La mise en commun de ces résultats, avec les variants fréquents, pourrait permettre une meilleure prédiction du risque de MA et, à terme, une médecine préventive personnalisée.

*contribution égale : HH, JCL, GN, MH, CC, CB

Pièce jointe : Abstract Assises ADES.docx

CS11 : FISH and Chimps: Fréquence et distribution des aneuploïdies spermatiques chez le chimpanzé (*Pan troglodytes*)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Charlotte Guyot (1), Marlène Gandula (1), Wendy Noordermeer (2), Céline Francois-Brazier (2), Rosemary Moigno (2), Julien Bessonnat (3), Sophie Brouillet (3), Magali Dhellemmes (4), Marie Bidart (4), Christophe Arnoult (4), Véronique Satre (5, 6), Charles Coutton (1, 4), Guillaume Martinez (1, 4)

1. UM de Génétique Chromosomique, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France
2. , Le Pal, Saint-Pourçain-sur-Besbre, France
3. UF Biologie de la procréation, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France
4. Team GETI, Institute for Advanced Biosciences, INSERM, CNRS, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
5. UF Génétique Chromosomique, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France
6. Equipe GETI, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Grenoble, France

Mots clefs : Chromosome, Cytogenetic, Infertility, Non-human primate, Reproduction, Spermatozoa

Résumé :

Les aberrations chromosomiques de nombre dans les spermatozoïdes sont considérées comme un facteur majeur d'infertilité, de perte de grossesse précoce et de syndromes accompagnés de troubles du développement et de la cognition chez les mammifères, y compris les primates. Malgré de nombreuses études chez l'homme et les animaux d'élevage, l'incidence et l'importance des aneuploïdies spermatiques chez les primates non humains restent majoritairement indéterminées. Nous avons étudié l'incidence et la distribution de l'aneuploïdie spermatique chez les chimpanzés (*Pan troglodytes*), l'espèce la plus proche de l'homme. Nous avons identifié des séquences d'ADN conservées au cours de l'évolution chez l'homme et le chimpanzé et sélectionné des régions sub-télomériques homologues pour tous les chromosomes afin de construire des sondes spécifiques et d'effectuer des analyses de spermatozoïdes par FISH sur plus de 10 000 noyaux cellules par chromosome. Le taux moyen de disomie des autosomes chez le chimpanzé était de $0,057 \pm 0,02$ %, le taux de disomie des gonosomes était de 0,198 % et le taux de disomie totale était de 1,497 %. La proportion de gamètes X ou Y était respectivement de 49,94 % et 50,06 % pour un ratio de 1,002 et le taux de diploïdie était de 0,053 %. Cette étude donne un premier aperçu de l'incidence des aneuploïdies chromosomiques dans les spermatozoïdes de chimpanzés. Nous présentons également leurs paramètres spermatiques, leurs caryotypes par rapport à un caryotype humain, validons un protocole de FISH amélioré pour les spermatozoïdes de primates non humains, comparons leurs taux d'aneuploïdie avec ceux des autres primates, et enfin discutons des implications de ces résultats pour la compréhension des aneuploïdies spermatiques. Nos données fournissent pour la première fois une vue d'ensemble de l'aneuploïdie dans les spermatozoïdes de primates non humains et apportent un nouvel éclairage sur les questions des origines et des mécanismes de l'aneuploïdie spermatique.

CS12 : Altérations de la protéostase mitochondriale dans le syndrome de Costello

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

DIDIER LACOMBE (1)

1. Service de Génétique Médicale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

Mots clefs : Rasopathies, syndrome de Costello, H-RAS, mitochondrie, thérapeutique

Résumé :

Dard Laetitia^{1,2,3}, Hubert Christophe^{1,2}, Esteves Pauline^{1,2}, Blanchard Wendy^{1,2,3}, Bou-About Ghina⁴, Baldasseroni Lyla⁵, Dumon Elodie^{1,2}, Angelini Chloe^{1,2,6}, Guyonnet-Dupérat Véronique^{1,2,7}, Claverol Stéphane^{2,8}, Fontenille Laura⁹, Kissa Karima⁹, Seguela Pierre-Emmanuel^{2,10,11}, Thambo Jean-Benoît^{2,10,11}, Herault Yann⁴, Bellance Nadège^{1,2}, Nicolas Lévy⁵, Dias Amoedo Nivea^{1,2,3}, Magdinier Frédérique⁵, Sörg Tania⁴, Rossignol Rodrigue^{1,2,3*} and Lacombe Didier^{1,2,6}.

1 INSERM U1211, 33076 Bordeaux, France

2 Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

3 CELLOMET, Centre de Génomique Fonctionnelle (CGFB), 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

4 Institut Clinique de la Souris - 1 rue Laurent Fries - 67404 Illkirch Cedex, France

5 INSERM, UMR_1251, Marseille, France

6 Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

7 Plateforme de Vectorologie, Université de Bordeaux, U1035, 33076 Bordeaux, France

8 Plateforme de Protéomique, CGFB, BP 68, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

9 AZELEAD, 377 rue du Pr. Blayac, 34080 Montpellier, France

10 Département de Cardiologie, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

11 IHU LYRIC, 33600 Pessac, France

ABSTRACT

Les mutations germinales activatrices de la voie de signalisation canonique RAS/MAPK sont responsables d'anomalies du développement, regroupées sous le terme de Rasopathies, dont fait partie le syndrome de Costello. Nous avons étudié le déterminisme du syndrome de Costello (SC) en utilisant un modèle murin HRAS^{G12S}, des fibroblastes cutanés des patients, des cardiomyocytes humains dérivés d'hiPSC, un modèle de poisson zèbre HRAS^{G12V} et des fibroblastes humains exprimant des constructions lentivirales portant les mutations HRAS^{G12S} or HRAS^{G12A}.

Ces études ont révélé des altérations de la protéostase mitochondriale, responsable d'un défaut de la phosphorylation oxydative dans le coeur et le muscle squelettique des souris modèles Costello, et dans les modèles cellulaires de la maladie. Les mécanismes sous-jacents impliquent l'inhibition de la voie LKB1/AMPK via notamment la repression de l'expression de AMPKα2 par le miR-221*, et l'altération concomitante de l'activation de LKB1 par les formes mutantes de HRAS. Ce mécanisme génétique et biochimique entraîne une altération du renouvellement et de la bioénergétique mitochondriale.

Une approche pharmacologique brevetée permet de restaurer la bioénergétique mitochondriale dans les modèles cellulaires HRAS^{G12A/S}, de prévenir l'hypertrophie cardiaque chez la souris SC, et de réduire la survenue d'anomalies du développement dans le modèle poisson zèbre. Ces résultats originaux ouvrent la voie à des essais thérapeutiques dans le SC.

Pièce jointe : Abstract COSTELLO.docx

EP01 : Les isoformes de p53 comme facteur modificateur du syndrome de Li-Fraumeni ?

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Jeanne LOUIS (1), Françoise CHARBONNIER (1), Marion ROLAIN (1), Céline DERAMBURE (1), Claude HOUDAYER (1), Isabelle TOURNIER (1, 2), Gaëlle BOUGEARD (1)

1. Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, et Département de Génétique, Inserm, Université de Rouen et CHU de Rouen, ROUEN, France
2. Unité de Génomique Fonctionnelle- Département de Biologie Médicale, Institut de Cancérologie de l'Ouest, ANGERS, France

Mots clefs : syndrome de Li-Fraumeni (LFS), TP53, isoformes, RT-ddPCR, facteurs modificateurs

Résumé :

Le syndrome de Li-Fraumeni (LFS) résulte d'une altération délétère constitutionnelle du gène *TP53* et prédispose à un large spectre tumoral. Le gène *TP53* est régulé par plusieurs promoteurs et est soumis à un épissage alternatif complexe à l'origine d'isoformes capables de se réguler entre elles, mais le diagnostic moléculaire repose à ce jour uniquement sur l'interprétation des conséquences des variants sur la forme canonique de p53 (FLp53alpha). Nous souhaitons tester l'hypothèse d'un impact des variations de *TP53* sur le taux des différentes isoformes et qu'un déséquilibre de ces isoformes pourrait moduler l'activité de p53 et expliquer une partie de la variabilité phénotypique.

Nous avons mis au point une RT-ddPCR (Droplet Digital RT-PCR) pour évaluer l'expression de l'ensemble des transcrits de *TP53* comparée à l'expression d'un gène contrôle, ainsi que 2 longues RT-ddPCR permettant d'analyser en parallèle l'expression de 6 transcrits. À l'aide de cette approche, nous avons analysé l'expression des isoformes de *TP53* dans plusieurs lignées lymphoblastoïdes de patients avec variation hétérozygote de *TP53*. Nous avons pu détecter les isoformes longues (FL) et courtes (DeltaN) en version alpha, beta et gamma, bien que les isoformes alternatives soient très peu représentées dans ce tissu.

Nous avons testé l'impact d'une délétion complète de *TP53* et d'une délétion emportant le promoteur P1 et l'exon 1. Ces 2 délétions entraînent une diminution d'expression de *TP53* de 50 %, en comparaison au génotype wt.

La délétion P1-ex1 entraîne une diminution de moitié des formes longues et des formes courtes. Ce résultat est similaire à celui observé avec la délétion totale. Le manque de sensibilité ne nous permet néanmoins pas de conclure à l'absence d'utilisation du promoteur P2 en cas de délétion du promoteur P1.

Nous avons ensuite évalué l'impact d'une variation d'épissage c.375G > A, détruisant le site donneur d'épissage, à l'origine d'une délétion de 200 nucléotides sur l'ARNm par utilisation d'un site cryptique dans l'exon 4. Cette variation entraîne également une diminution d'expression de *TP53* de 50 % mettant en évidence une dégradation par le système NMD. De façon intéressante, cette variation est localisée dans le promoteur P2 au niveau d'un élément de réponse à p53 et pourrait donc potentiellement affecter la production des isoformes courtes DeltaN. À l'aide de notre essai, nous avons détecté 100 fois plus de ces isoformes que dans les autres lignées. Nous avons alors entrepris de déterminer s'il s'agit réellement de formes courtes ou d'une rétention totale de l'intron 4. Nous avons ainsi mis en évidence un épissage plus complexe avec des transcrits additionnels détectés à faible taux (rétention intronique partielle...).

Ces premiers résultats illustrent la complexité de la régulation des différentes isoformes de p53 et montrent qu'il est possible d'appréhender l'impact des variants sur leur niveau d'expression à l'aide d'un test simple basé sur la ddPCR.

Pièce jointe : Assises de Génétique 2022_Jeanne LOUIS_Les isoformes de p53 comme facteur modificateur du syndrome de Li-Fraumeni.docx

EP02 : Le séquençage du génome : un accès à l'étude du rôle des variants introniques profond dans les maladies rares

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Laurence Michel-Calemard (1), Claire Goursaud (1), Gaetan Lesca (1), John Rendu (2), Gaelle Hardy (2), Quentin Charret (3), Valentin Klein (3), Anne Thomas (4), Yasmine Zerdoumi (1), Nicolas Chatron (1), Charles Coutton (2), Isabelle Creveaux (5), Caroline Janel (5), Marine Lebrun (6), Xénia Martin (2), Céline Pebrel (5), Harbuz Radu (2), Gaelle Salaun (5), Caroline Schluth-bolard (1), Renaud Touraine (6), Guilaine Boursier (7), Consortium AURAGEN (8), Virginie Bernard (2), Alain Viari (1), Damien Sanlaville (1), Julien Thevenon (2)

1. AURAGEN, GCS AURAGEN, Lyon, France
2. AURAGEN, GCS AURAGEN, Grenoble, France
3. AURAGEN, GCS AURAGEN, grenoble, France
4. AURAGEN, GCS AURAGEN, Lyon, France
5. AURAGEN, GCS AURAGEN, Clermont-Ferrant, France
6. AURAGEN, GCS AURAGEN, Saint-Etienne, France
7. Centre de génétique, CHU Montpellier, Montpellier, France
8. GCS AURAGEN, GCS AURAGEN, Grenoble, France

Mots clefs : Génomique, AURAGEN, Interprétation, variations introniques

Résumé :

Le positionnement du séquençage de génome dans la démarche diagnostique après une étude ciblée des gènes connus pour être impliqués dans la pathologie suspectée pose la question de son apport dans le cadre du diagnostic/soin. Les patients négatifs pour les investigations ciblées peuvent être présentés à une RCP d'amont en vue de la réalisation d'un séquençage de génome par SeqOIA ou AURAGEN. Nous attendons donc que le séquençage de génome détecte des variations inaccessibles aux précédentes techniques, ce résumé se concentre sur les variations introniques profondes.

Un séquençage de génome identifie en moyenne 5.2 millions de variations ponctuelles et petites insertions-délétions, quasiment toutes introniques ou intergéniques. Les connaissances actuelles se concentrent sur la mesure ou la prédiction d'impact sur l'épissage de variations ponctuelles introniques. Très peu de connaissances sont disponibles sur la qualification ou la quantification de l'impact de variations intergéniques. A partir des variations interprétées de ClinVar, nous avons évalué l'intérêt de deux scores actuels (SpliceAI et CADDv1.6) pour discriminer systématiquement les variations introniques pathogènes ou probablement pathogènes, des variations bénignes ou probablement bénignes.

SpliceAI permet de catégoriser une variation pathogène ou probablement pathogène avec une sensibilité de 47% et une spécificité de 98%. En particulier, la prédiction juste de gain de site accepteur ou donneur est plus complexe que les pertes. Nous avons complété ce score par l'usage du CADDv1.6 pour améliorer la sensibilité de prédiction. Après une période d'évaluation par le groupe de praticiens AURAGEN, des seuils ont été proposés pour que les variations figurent dans le rapport de synthèse. En moyenne, 5-10 variations par examen sont rapportées. A l'échelle génomique, les annotations restent disponibles pour chaque variation dans l'interface de tri de variations.

Cette approche a permis dès les premiers mois d'identifier des variations introniques d'intérêt diagnostique.

- Variation en *trans* d'une variation codante d'une pathologie récessive probable (*PKHD1*, c.8643-597A>G ; *RTTN*, c.1802+47G>A ; *SETX*, c.5549-107A>G ; *VAMP1*, c.341-24_341-9delinsAGAAAA ;
- Variation récurrente pathogène (*UFM1*, c.-273_-271delTCA) ;
- Variations profondes dans un gène déjà connu pour être impliqué dans la pathologie suspectée (*COL4A5*, c.2918-244A>G, et c.3809-1066A>G ; *IKBK*, c.519-23A>C).

L'interprétation diagnostique de variations introniques reste difficile mais devient possible. Les cas rapportés ici soulignent l'apport diagnostique de tels variants. Il est important de considérer systématiquement certaines variations, mais aussi de fouiller l'interprétation de variations candidates. Afin de conclure sur la pathogénicité ou non de ces variations introniques profondes des analyses complémentaires réalisées dans les laboratoires experts de diagnostic ou de recherche.

EP03 : SpliceAI-visual : accédez à la pleine puissance de SpliceAI avec l'analyse graphique des scores absolus.

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Jean-Madeleine de Sainte Agathe (1, 2), Boris Keren (1, 2), Victoria de Sainte Agathe (3), Linda Mouthon (1), Michel Vidaud (2), Éric Le Guern (1, 2), Marine Guillaud-Bataille (1, 2), Mathilde Filser (1), Fabienne Clot (1, 2), Lionel Arnaud (1, 2), Pierre Blanc (2)

1. Département de Génétique Médicale du GHU AP-HP. Sorbonne Université, Sorbonne Université, PARIS, France
2. Laboratoire de Biologie Médicale Multi-Sites SeqOIA (PFMG2025), LBMMS SeqOIA, PARIS, France
3. Laboratoire de Physique Nucléaire et de Hautes Energies (LPNHE - UPMC / IN2P3 / CNRS), Sorbonne Université, PARIS, France

Mots clefs : SpliceAI, score absolu, épissage, prédiction, bioinformatique

Résumé :

Le logiciel SpliceAI apparaît comme l'un des meilleurs prédicteurs d'épissage à ce jour (PMID:30661751;32123317;34289339). Il a rapidement conquis la communauté des généticiens moléculaires et son application à l'échelle génomique implique une utilisation simple et une visualisation intuitive. Cependant, l'interprétation des résultats de SpliceAI présente plusieurs limites. Premièrement, l'annotation standard de SpliceAI pour un variant donné se présente sous la forme peu intuitive de 8 nombres : 4 valeurs indiquant la différence de score (delta score) d'un site d'épissage entre l'allèle de référence (REF) et l'allèle alternatif (ALT), associées aux 4 positions nucléotidiques respectives sur l'ARN prémessager des sites altérés. Deuxièmement, les valeurs obtenues correspondent à des données relatives (delta score), ne permettant pas de connaître les valeurs absolues des prédictions de SpliceAI ; ces valeurs absolues sont nécessaires, par exemple, pour présumer du résultat de la compétition de deux sites proches. Troisièmement, les variants de type delins complexe ne sont pas annotés par la version standard de SpliceAI.

Pour remédier à ces limitations, nous avons développé SpliceAI-visual, un outil qui permet de visualiser les prédictions absolues de SpliceAI dans un navigateur génomique. L'utilisation de cet outil est gratuite et s'effectue en ligne sans aucune installation. Cet outil permet d'obtenir les prédictions de SpliceAI pour chaque nucléotide sur l'ensemble du gène, une fois avec la séquence de référence, une fois avec la séquence alternative, où le variant désiré a été introduit. Deux fichiers sont générés (REF, ALT) qui sont compatibles avec les navigateurs génomiques UCSC Genome Browser et IGV. Outre le remplacement des 8 nombres de la sortie analytique de SpliceAI par une visualisation graphique dynamique, cet outil permet (i) d'accéder aux valeurs absolues des prédictions de SpliceAI, facilitant l'interprétation des variants qui altèrent deux sites compétitifs proches, et (ii) de connaître les prédictions de SpliceAI pour des variants non annotés par la version standard de SpliceAI (e.g. deux substitutions en cis, delins complexes, insertions ou délétions de plusieurs kb).

L'utilisation en routine de SpliceAI-visual a facilité l'interprétation de nombreux variants ; il a notamment permis de classer des variants complexes, de guider la position d'amorces de validation fonctionnelle, de visualiser les altérations d'épissage touchant plusieurs exons à la fois, ou de connaître facilement la phase de sites d'épissages prédits.

Pièce jointe : abstract_assises_2022.docx

EP04 : uORF-creating-mutations in Van der Woude syndrome: why it is important to study 5'UTRs

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Magalie LODIN (1), Julie GALIMAND (1), Florence DASTOT-LE MOAL (1), Sandra MERCIER (2), Lucile PINSON (3), Nathalie COLLOT† (1), Serge AMSELEM (1, 4), Marie LEGENDRE (1, 4)

1. UF de Génétique moléculaire, Hôpital Armand Trousseau, APHP, Sorbonne Université, Paris, France
2. service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
3. CHU Montpellier, Université Montpellier, Département de Génétique Médicale, Maladies Rares et Médecine Personnalisée, Génétique clinique, Centre de référence anomalies du développement SOOR, Montpellier, France
4. Maladies génétiques d'expression pédiatrique, Inserm, Sorbonne université, Paris, France

Mots clefs : Van der Woude syndrome, IRF6, uORF, uAUG, 5'UTR, Kozak sequence, machine learning, genetic counselling

Résumé :

The Van der Woude syndrome (VWS, MIM 119300), is an autosomal dominant disorder characterized by cleft lip with or without cleft palate, or isolated cleft palate, due to loss-of-function mutations in *IRF6* (Interferon Regulatory Factor-6) or *GRHL3* (Grainyhead-Like Transcription Factor 3). Most patients show pits on their lower lips. In VWS, most *IRF6* alterations are premature stop codons or missense mutations. Pathogenic upstream open reading frame (uORF) mutations are characterized by an out-of-frame upstream start codon (uAUG) located in the 5'UTR and leading to a premature stop codon. uORFs overlap the usual ATG start codon and have a minimum length of 9 nucleotides. We assessed the main features of six uORF-creating mutations identified in VWS patients (two in the lab and four previously described). We also determined all the theoretical SNVs located in *IRF6* 5'UTR (NM_006147.4) that could create an uORFs and we assessed their potential pathogenicity based on Kozak site *in silico* prediction.

Only four uORF-creating mutations in *IRF6* have been previously associated with VWS to date. We report here two novel mutations creating out-of-frame uAUGs (c.-141C > T p.? and c.-162C > T p.?) that probably reduce IRF6 expression. In our lab, *IRF6* mutations are found in about 80% of families with VWS and uORFs-creating mutations represent of 3.2% of them (2/63). Previous studies identifying uORFs-creating mutations did not provide detailed phenotypic data. In our group, in the 6 heterozygotes for c.-141C > T, three had a cleft lip with or without cleft palate and three had only a bifid uvula. The patient heterozygote for c.-162C > T had a posterior cleft with an ankyloblepharon.

Most genes naturally have uORFs in their 5'UTR region, nonetheless we observed that there were no physiological uORF in *IRF6*. All 6 uORFs identified in VWS had the same termination codon that occurs in exon 3 (56 nucleotides after the usual ATG). To go further, we searched for all potential uAUG-creating SNV in *IRF6* 5'UTR. We identified 41 of them, including the 6 identified in patients. Except one, none of them is present in the gnomAD control population. Using a machine-learning-based tool (TIS Predictor, [biorxiv.org/content/10.1101/2021.08.17.456657v1](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.08.17.456657v1), 0 to 1 score range), we then assessed each Kozak similarity score. All 6 uORFs identified in patients had high scores comprised between 0.71 and 0.83, compared to 0.81 for the usual ATG. Among the 35 theoretical SNVs creating an uAUG, 10 may create a potential but weak Kozak site (score range: 0.50-0.71).

In conclusion, uORF-creating mutations can thus be responsible for typical VWS. As untranslated regions are not included in most captured regions in high throughput sequencing strategies, this category of variants may be underdiagnosed in VWS and in human pathology in general.

Pièce jointe : Abstract_Assises_2021_IRF6_Magalie_v7.docx

EP05 : Mise en place d'un test fonctionnel d'épissage par minigène : application au diagnostic des diabètes monogéniques

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Amélie BLONDEL (1), Delphine BOUVET (1), Julien BURATTI (1), Cécile SAINT-MARTIN (1), Christine BELLANNE-CHANTELLOT (1)

1. Département Génétique Médicale, AP-HP Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : interprétation variants, épissage, minigène, test fonctionnel

Résumé :

Contexte. Les diabètes MODY sont des diabètes monogéniques (DM) de transmission autosomique dominante représentant 2 à 3% de tous les diabètes. L'identification du gène impliqué a des conséquences pronostiques et thérapeutiques pour le patient et sa famille. 70% des diabètes MODY sont dus à des variants des gènes *GCK*, *HNF1A* et *HNF4A*, et environ 9% de ces variants sont susceptibles d'altérer l'épissage. Ces gènes étant non exprimés dans le sang et les fibroblastes et le tissu d'intérêt (pancréas) étant difficile d'accès, une analyse par RT-PCR n'est pas envisageable pour déterminer leur impact sur l'épissage. Par ailleurs, les prédictions bioinformatiques d'impact sur l'épissage ne sont pas toujours concordantes et demeurent parfois non conclusives. Par conséquent, les minigènes offrent une approche alternative en permettant d'étudier l'épissage sans recourir au transcrit du patient.

Objectif. Mise en place d'un test minigène pour caractériser l'impact sur l'épissage des variants identifiés au laboratoire dans les 3 principaux gènes du MODY.

Méthodes. 1) Sélection des variants d'intérêt : variants exoniques faux-sens, variants au site consensus d'épissage (site accepteur : -20 à +3 ; site donneur : -3 à +6 ; à l'exclusion des variants aux sites canoniques ± 1 et 2) et variants introniques plus profonds. 2) Analyse bioinformatique basée sur 3 algorithmes de prédiction d'épissage ([MES+SSFL], SPiP et SpliceAI) et priorisation des variants avec un impact sur l'épissage prédit ≥ 1 algorithme. 3) Test minigène : clonage de la région d'intérêt (exon ± 150 pb) dans le vecteur d'expression (pCAS2), transfection dans la lignée cellulaire HeLa, RT-PCR des transcrits minigène, analyse du profil d'épissage sur gel d'agarose et séquençage Sanger.

Résultats. Parmi 87 variants d'intérêt identifiés dans les gènes *GCK*, *HNF1A* et *HNF4A*, 48 (29 *GCK*, 11 *HNF1A* et 8 *HNF4A*) ont été prédits avec un potentiel impact sur l'épissage par ≥ 1 algorithme. Les résultats préliminaires pour 25 variants (22 *GCK* et 3 *HNF1A*) montrent que 22/25 (88%) conduisent à une anomalie d'épissage. Les 22 variants avec un impact sur l'épissage confirmé ont tous été prédits par SPiP et SpliceAI et seulement 16/22 étaient prédits par [MES+SSFL]. Parmi les 3 variants sans impact révélé par le test minigène, 2 étaient prédits comme impactés par SPiP et 1 par SpliceAI ; aucun ne l'était par [MES+SSFL].

Les 22 altérations identifiées sont des sauts d'exons (3 en phase et 1 hors phase) ; des rétentions introniques (9), des pertes de portions exoniques (6) ou des altérations multiples (3) qui altèrent le cadre de lecture.

Conclusion. Les résultats ont permis de confirmer le diagnostic moléculaire de DM chez 61 patients de 37 familles. L'objectif du projet est d'intégrer le test fonctionnel minigène de façon prospective dans le diagnostic moléculaire des 3 gènes majeurs impliqués dans les DM.

EP06 : Vous avez dit synonyme ? Exemple du variant c.627C>T du gène TMC1

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Christel Vaché (1, 2), David Baux (1, 2), Julie Bianchi (1), Corinne Baudoin (1), Valérie Faugère (1), Christine Francannet (3), Michel Koenig (1), Vasiliki Kalatzis (2), Anne-Françoise Roux (1, 2)

1. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France
2. INM, Université de Montpellier, Inserm, Montpellier, France
3. Département de Génétique Médicale, Hôpital Estaing, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Mots clefs : reclassification, éléments régulateurs d'épissage, variant synonyme

Résumé :

L'épissage est un mécanisme dynamique complexe qui implique de multiples signaux d'épissage, introniques ou exoniques, présents au niveau des pré-ARNm ainsi que de nombreux facteurs trans régulateurs. Au niveau exonique, toute variation, quel que soit son effet prédit sur la protéine, peut potentiellement altérer ce mécanisme d'horlogerie. Parmi eux, les variants dits synonymes, localisés à distance des sites d'épissage, non prédits comme créateurs de sites d'épissage AG/GT, mais pouvant modifier des motifs cis régulateurs, ne sont pas encore suffisamment pris en compte dans le diagnostic moléculaire.

Nous présentons ici le variant c.627C > T ; p.(Leu209=) du gène *TMC1* en exemple d'une analyse moléculaire exhaustive d'un variant synonyme.

La variation c.627C > T, à l'état homozygote, a déjà été décrite dans la littérature internationale chez deux familles Iraniennes dans lesquelles ségrège une surdité non-syndromique récessive liée au gène *TMC1*. Dans ces publications, ce variant n'avait pas retenu l'attention des auteurs et la transversion c.-258A > C, en cis de cette altération, avait alors été considérée comme étant probablement pathogène avec effet fondateur. A ce stade d'étude, la substitution c.627C > T pouvait être considérée comme probablement bénigne selon les critères ACMG-AMP : PM2, BP4 et BP7.

Ayant identifié le même allèle complexe chez un de nos patients d'origine turque, présentant le même type de surdité, nous avons décidé d'approfondir l'analyse de ce variant c.627C > T. Des études *in silico* ont prédit une modification d'éléments régulateurs par le variant induisant un saut d'exon, ce qui a ensuite été validé par une analyse minigène. Nous avons également proposé une explication quant à la présence d'une thymine chez plusieurs orthologues qui semblait, a priori, être en désaccord avec un effet délétère de la variation car non conservé. En prenant en compte l'ensemble des données recueillies nous avons pu reclasser cette substitution comme étant une variation causale (classe V) modifiant des éléments régulateurs d'épissage selon les critères ACMG-AMP : PS3, PM2, PM7, PP3 et PP6.

Ce travail, qui aura inéluctablement un impact sur la prise en charge des patients, souligne l'importance de réaliser des analyses exhaustives pour tout type de variation.

EP07 : Les avantages d'une double approche méthodologique, dans l'étude de variants potentiellement perturbateurs de l'épissage ; exemples d'études sur des variants liés aux pathologies du développement et aux cancers digestifs héréditaires.

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Lénaïck Detivaud (1, 2), Régis Bouvet (1), Estelle Communier (1), Solène Morvan (1), Olivier Caron (3), Louise Crivelli (4), David Malka (3), Mélamie Fradin (5), Alinoe Lavillaureix (5), Laurent Pasquier (5), Marie-Dominique Galibert (1, 6), Marie Beaumont (1), Christèle Dubourg (1, 6)

1. Génétique Moléculaire et Génomique, CHU, Rennes, France
2. Centre de Référence National des Hémochromatoses et Autres Maladies du Métabolisme du Fer, CHU, Rennes, France
3. Département de Médecine Oncologique, institut Gustave-Roussy hôpital universitaire, Villejuif, France
4. Service d'Oncogénétique, Centre Eugène Marquis, Rennes, France
5. Génétique Clinique, CHU, Rennes, France
6. UMR6290 CNRS, IGDR, Université de Rennes1, Rennes, France

Mots clefs : VUS, transcrits, épissage, minigène, cancers digestifs héréditaires, pathologies du développement

Résumé :

Les techniques de séquençage nouvelle génération, (panels, WES, WGS) permettent d'identifier de nouveaux variants pour de nombreux gènes et dans de nombreuses pathologies.

Certains de ces variants sont difficiles à classer et restent de signification inconnue, classe 3 ou VUS.

Parmi ces variants, certains peuvent générer des perturbations de l'épissage et requièrent des études spécifiques afin de déterminer leur réelle répercussion sur l'épissage des transcrits.

Deux approches sont alors possibles : les études de transcrits réalisées à partir de l'ARN du patient et les tests d'épissage faisant intervenir des constructions appelées minigènes permettent d'étudier in vitro ces variants identifiés in silico comme pouvant impacter l'épissage.

Nous souhaitons attirer l'attention sur l'importance des deux approches simultanées dans l'interprétation de(s) l'effet(s) observé(s).

Pour cette étude nous avons considéré deux variants introniques identifiés dans les gènes EFTUD2 et STXBP1 impliqués dans des pathologies du développement et dans les gènes CDH1 et MLH1 impliqués dans certains cancers digestifs héréditaires.

Pour 3 des 4 variants les premiers tests réalisés sur transcrits sanguins n'avaient pas donné d'informations spécifiques alors que le minigène indiquait un effet partiel ou total sur l'épissage. Un design de primers en fonction des résultats obtenus in vitro avec les constructions minigènes, a ensuite permis de mettre en évidence chez les patients l'existence de transcrits spécifiques aux variants étudiés, dus à l'altération de l'épissage. Pour le variant EFTUD2, au vu des résultats non contributifs obtenus par la technique minigène, l'étude des transcrits a permis d'éclaircir le contexte et d'apporter une réponse.

Cette double approche transcrits sanguins et minigènes avec les avantages et limites de chaque technique, permet d'améliorer la détection de l'impact sur l'épissage de nouveaux variants et ainsi de classer ces variants inconnus permettant d'améliorer la prise en charge du patient et des apparentés.

EP08 : Etude comparative de l'impact des variants GT>GC sur l'épissage : mise en évidence d'une différence significative sur la génération de transcrits de type sauvage entre les analyses minigène et les analyses gène complet

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Jin-Huan Lin (1, 2), Hao Wu (1, 2), Wen-Bin Zou (1, 2), Emmanuelle Masson (3, 4), Yann Fichou (3), Gerald Le Gac (3, 4), Claude Férec (3, 4), Zhuan Liao (1, 2), Jian-Min Chen (3)

1. Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, Chine

2. , Shanghai Institute of Pancreatic Diseases, Shanghai, Chine

3. , Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, Brest, France

4. Service de Génétique Médicale et de Biologie de la Reproduction, CHRU Brest, Brest, France

Mots clefs : épissage, minigène

Résumé :

En combinant les données issues d'une méta-analyse des variants d'épissage impliqués dans des maladies génétiques humaines et les résultats d'une analyse fonctionnelle par gène complet (full-length gene splicing assay (FLGSA)), nous avons récemment estimé que 15-18% des variants du site d'épissage 5' GT > GC (c.-à-d. +2T > C) peuvent générer jusqu'à 84% de transcrits de type sauvage (Lin et al. Hum Mutat 2019).

Pour cette étude, nous avons sélectionné 20 variants +2T > C pour lesquels des transcrits de type sauvage ont été observés dans une analyse gène complet, et réalisé pour chacun de ces variants deux analyses minigène en utilisant deux vecteurs différents.

Dans le vecteur pET01, les 20 constructions minigène de type sauvage ont toutes permis de générer les transcrits de type sauvage; En revanche pour les 20 variants +2T > C correspondants, seuls 14 (70%) ont permis de générer des transcrits de type sauvage. Dans le vecteur pSPL3, les transcrits de type sauvage ont été observés pour 18 (90%) des 20 constructions minigène de type sauvage, et pour seulement 8 (44%) des variants +2T > C correspondants.

Ainsi, nous avons mis en évidence une forte discordance en terme de génération de transcrits de type sauvage, non seulement entre les analyses FLGSA et minigène, mais aussi entre les différentes approches minigène.

En conclusion, dans le contexte particulier d'un type de variant (+2T > C), nous avons montré les limites des analyses fonctionnelles par minigène, et soulignons l'importance d'étudier la régulation de l'épissage dans le contexte de la séquence entière. Il reste à déterminer si ces résultats peuvent se transposer à d'autres types de variants altérant l'épissage.

Pièce jointe : Abstract for French meeting_Chen_01oct2021.docx

EP09 : Première duplication multi-exonique du gène CDH1 : A propos d'un cas de cancer du sein lobulaire bilatéral sporadique et d'une caractérisation combinant étude ARN et cartographie optique par le système Bionano

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Molka SEBAI (1), Alice FIEVET (1), Odile CABARET (1), Céline Sengul KARA (2), Najat AHMED-ECHRIF (2), Cassandre FRANCOIS (2), Clémentine GABILLAUD (2), Henintsoa RATSIMALA (2), Aurélie STOURM (2), Nathalie AUGER (2), Roseline TANG (1), Etienne ROULEAU (1)

1. Service de génétique des tumeurs, Gustave ROUSSY, Villejuif, France
2. Service de génétique des tumeurs , Gustave ROUSSY, Villejuif, France

Mots clefs : CDH1, première duplication multi-exonique, cancer du sein lobulaire, étude ARN, cartographie optique par le système Bionano

Résumé :

Introduction : Les mutations du gène *CDH1* sont associées à la prédisposition héréditaire au carcinome lobulaire du sein et au cancer gastrique diffus. L'approche diagnostique par panel de gènes a permis d'augmenter le diagnostic des mutations du gène *CDH1*, principalement en l'absence d'une présentation familiale de cancer du sein ou de l'estomac. Les principales mutations sont de type faux-sens. Les grands réarrangements sont rares et ceux décrits sont des délétions. Une unique duplication de l'exon 9 du gène *CDH1* a été rapportée par Moridnia et al, en 2018.

Méthodes: Nous rapportons le cas d'une patiente qui a présenté un carcinome lobulaire infiltrant du sein bilatéral diagnostiqué à l'âge de 47 ans. Aucun antécédent de cancer n'a été retrouvé dans la famille. Elle a été explorée par un panel de gènes de prédisposition au cancer du sein. Une duplication des exons 4 à 11 du gène *CDH1* a été mise en évidence et confirmée par MLPA. Dans ce travail, nous nous proposons de détailler la stratégie adoptée pour la caractérisation de la duplication et sa classification en variant pathogène. Pour cela, nous avons utilisé une approche combinant l'étude ARN et la cartographie optique par le système Bionano.

Résultats : Une étude ARN a été réalisée par RT-PCR puis séquençage Sanger à partir d'une lignée lymphoblastoïde traitée à la puromycine. Grâce à un premier couple d'amorces spécifique du transcrit pathologique (amorce forward sur l'exon 11 et amorce reverse sur l'exon 5), nous avons pu amplifier une jonction reliant l'exon 11 à l'exon 4, confirmant ainsi qu'il s'agit d'une duplication directe en tandem. Etant donné que le gène *CDH1* a une isoforme physiologique avec un saut de l'exon 11 à un taux moyen de 20%, nous avons continué l'étude par un deuxième couple d'amorces ciblant l'exon 9 en forward et l'exon 5 en reverse. Nous avons retrouvé deux jonctions pathologiques : une attendue, reliant l'exon 11 à l'exon 4 et une deuxième reliant l'exon 10 à l'exon 4, témoin du saut physiologique de l'exon 11 au sein de la duplication. Quatre types de transcrits sont possibles : duplication en tandem des exons 4 à 11, duplication en tandem des exons 4 à 10 (absence totale d'exon 11), saut de l'exon 11 au niveau de la première copie de la duplication ou saut de l'exon 11 au niveau de la deuxième copie. Sur le plan protéique, ces schémas donnent deux types de protéines CDH1 tronquées : *CDH1* p.Ser572fs ou *CDH1* p.Tyr523fs. Ceci conclue au caractère pathogène de la duplication. L'étude par cartographie optique par le système Bionano a confirmé que la duplication était directe et en tandem et a permis de situer les points de cassures au niveau des régions génomiques Chr16 :68841756 à 688553114 (hg19) sur 15kb.

Conclusion : La duplication des exons 4 à 11 est la première duplication multi-exonique décrite du gène *CDH1*. Notre stratégie a permis de la classer en variant pathogène. Un conseil génétique et une prise en charge adaptés ont pu être proposés à la patiente.

EP10 : Place du séquençage d'ARN (RNAseq) dans un laboratoire de diagnostic

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Julien TARABEUX (1), Francesca MATTIOLI (2), Audrey SCHALK (3), Damien PLASSARD (4), Céline KEIME (4), Camille DOURLENS (2), Bénédicte GERARD (3), Valérie BIANCALANA (3, 5), Jean MULLER (3, 6), Amélie PITON (7, 3), Nadège CALMELS (8)

1. Laboratoires de diagnostic génétique, IGMA, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Laboratoire de Génétique et physiopathologie de maladies neurodéveloppementales et épileptogènes, département Médecine translationnelle et neurogénétique, IGBMC, Illkirch-Graffenstaden, France
3. Laboratoires de diagnostic génétique, IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Plateforme GenomEast, IGBMC, Illkirch-Graffenstaden, France
5. Laboratoire de Physiopathologie des maladies neuromusculaires, département Médecine translationnelle et neurogénétique, IGBMC, Illkirch-Graffenstaden, France
6. Laboratoire de Génétique Médicale U1112, CRBS, IGMA, Faculté de médecine de Strasbourg, Strasbourg, France
7. Génétique et physiopathologie de maladies neurodéveloppementales et épileptogènes, IGBMC, Illkirch-Graffenstaden, France
8. Laboratoire de Diagnostic Génétique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : RNAseq, épissage, transcrit, ARN, splice, séquençage haut débit

Résumé :

Les laboratoires de génétique sont régulièrement confrontés à des impasses diagnostiques : variants de signification incertaine (VSI) pouvant impacter l'épissage, variant unique dans un gène impliqué dans une pathologie récessive, forte suspicion clinique sans cause identifiée. L'étude des ARN constitue alors une approche complémentaire au séquençage de l'ADN génomique (DNAseq). L'objectif de ce projet est la réalisation d'un séquençage haut débit (NGS) de l'ARN après capture des régions d'intérêt (RNAseq ciblé) sur une cohorte collaborative regroupant 4 secteurs du laboratoire, afin d'en évaluer la faisabilité et l'utilité en diagnostic, par comparaison au séquençage non ciblé (RNAseq total).

La cohorte est composée de 32 patients préalablement étudiés par NGS dans les secteurs déficience intellectuelle (DI), rétinites pigmentaires, myopathies et maladies de la réparation de l'ADN. Elle regroupe 9 témoins positifs porteurs de variations affectant l'ARN, 15 patients porteurs de VSI et 8 patients sans cause moléculaire identifiée. Les ARN totaux ont été extraits de sangs, de fibroblastes cutanés ou de biopsies musculaires. Les librairies ont été préparées à l'aide du kit Agilent Sureselect XT-HS2 RNA en utilisant les sondes de capture SureSelect utilisées pour le DNAseq (panels de 210 à 550 gènes). Les données de séquençage obtenues sur HiSeq4000 ont été analysées à la recherche de variants, de transcrits anormaux et de modification du niveau d'expression. En parallèle, 8 des 32 patients ont été analysés par RNAseq total.

En moyenne, 95% des 40 millions de reads par échantillon obtenus en RNAseq ciblé sont localisés sur les gènes ciblés, à l'exception des 8 ARN issus de muscle (échec d'extraction). Pour les 24 échantillons restants, 83% des gènes ciblés sont exprimés dans les tissus étudiés (ratio d'expression normalisé RPKM > 5), une valeur similaire à celle obtenue en RNAseq total. Les différentes anomalies présentes chez les témoins positifs (saut d'exon, rétention d'intron, dégradation des ARNm non-sens ou NMD) sont identifiées dans les deux techniques, à l'exception d'une duplication hémizygote de deux exons du gène *OPHN1*. Les conséquences de plusieurs VSI ont pu être précisées : le variant hétérozygote, NM_001356.4:c.543+3_543+6del du gène *DDX3X*, apparu *de novo* chez une patiente atteinte de DI, conduit à un saut hors phase de l'exon 6. Un saut hors phase de l'exon 4 du gène *ERCC3* a également été mis en évidence chez une patiente atteinte de *Xeroderma pigmentosum* et porteuse de la variation silencieuse NM_000122.1:c.483C > T p.(Val161=). Les résultats détaillés pour l'ensemble de la cohorte seront présentés.

En conclusion, la majorité des gènes d'intérêt s'est révélée suffisamment exprimée dans les tissus à notre disposition pour étudier la représentativité des variants, l'analyse du taux d'expression et la recherche d'anomalies d'épissage. Le RNAseq ciblé a montré son intérêt pour l'exploration des VSI, à un coût moindre que le RNAseq total.

Pièce jointe : Abstract_assises_RNASeq_final.docx

EP11 : Mise au point d'une méthode de séquençage d'ARN longs fragments pour l'étude fonctionnelle de variants pouvant altérer l'épissage de transcrits associés à des phénotypes cliniques hétérogènes : validation par l'étude multi-parallèle de 123 variants

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Chandran Ka (1), Sacha Schutz (2), Jian-Min Chen (3), Gaëlle Richard (4), Isabelle Gourlaouen (5), Sandrine Maestri (4), Claude Ferec (2), Yann Fichou (5), Gerald Le Gac (1)

1. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, consortium GOLD, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHRU de Brest, Brest, France
2. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHRU de Brest, Brest, France
3. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, EFS Bretagne, site de Brest, Brest, France
4. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, consortium GOLD, Université de Bretagne Occidentale, Brest, France
5. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, consortium GOLD, EFS Bretagne, site de Brest, Brest, France

Mots clefs : Epissage, tests fonctionnels, Séquençage ARN pleine longueur, NGS long-read

Résumé :

Près d'un quart des variants introniques et exoniques associés à des phénotypes d'intérêt clinique pourraient conduire à un défaut d'épissage, avec un retentissement plus ou moins important à l'échelle de la protéine et une conséquence plus ou moins marquée au niveau phénotypique. Cette estimation est difficile à vérifier car elle repose sur le croisement de données génétiques et cliniques qui ne sont généralement pas exhaustives. Quoique très importante, elle pourrait en réalité être sous-évaluée. Au-delà de l'exhaustivité de bases de données spécialisées ou de méta-analyses, il faut en effet considérer que les données généralement analysées ne prennent pas en compte l'ensemble des séquences qui participent au processus d'épissage et à sa régulation (sites 5' et 3', point de branchement, séquences auxiliaires). L'amélioration très sensible des outils de prédiction *in silico* ces dernières années ouvre des perspectives intéressantes en terme d'étude systématique de variants susceptibles de modifier l'épissage d'un transcrit d'intérêt. Mais le manque de données expérimentales constitue un frein majeur à la possibilité d'une amélioration plus significative et, surtout, plus globale des prédictions, en particulier pour les variants situés dans des séquences régulatrices. Par ailleurs, les différents algorithmes n'adressent pas la question de la stabilité des différents isoformes, ni celle de l'utilisation possible de sites cryptiques. L'information est qualitative et directement liée à la localisation du variant. Ces différents éléments nous ont conduits à développer une stratégie d'étude multi-parallèle de variants d'épissage basée sur le séquençage d'ARNm pleine longueur.

Notre stratégie repose sur l'utilisation : i) d'un plasmide optimisé pour le clonage et la transfection de structures géniques (exons codants et intron entiers) allant jusqu'à 8 kb, ii) d'un promoteur non-viral, issu d'un gène d'expression ubiquitaire (*POLR2G*), iii) de sites de restriction uniques permettant l'insertion modulaire de différentes séquences mutées (produites par synthèse d'ADN) par recombinaison homologue, iv) de code-barres permettant le multiplexage d'une centaine de constructions différentes et l'analyse des transcrits produits dans une phase unique de séquençage, v) de la technologie de séquençage « long-read » PacBio (Sequel) et vi) d'une solution informatique dédiée permettant de caractériser et de quantifier les différents isoformes produits (pipeline snakemake utilisant lima et minimap2).

Les résultats obtenus au travers de l'étude de quatre gènes modèles (*ACKR1*, *SMIM1*, *HBB*, *HFE2*) et d'un total de 123 variants, dont une majorité avec un effet connu, permettent de valider l'ensemble de la méthodologie. Ils permettent d'envisager de nouveaux développements tels qu'une analyse fonctionnelle plus approfondie de la variabilité allélique à un locus donné, ou le criblage moléculaire de séquences d'ADN associées au fonctionnement du spliceosome.

P001 : Des variations du gène *SLITRK2* identifiées chez huit patients avec une forme rare de trouble du neuro-développement altèrent la transmission synaptique et la cognition chez la souris.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Salima EL CHEHADEH (1, 2), Han Kyung Ah (3), Kim Dongwook (3), Jang Gyubin (3), Lim Dongseok (3), Kim Jinhu (3), Julia Wynn (4), Kim Hyeonho (3), Somayeh Bakhtiari (5, 6), Wendy K Chung (4, 7), Giuseppina Vitiello (8), Ioana Cutcutache (9), Matthew Page (9), Jozef Gecz (10, 11), Kelly Harper (10, 12), Arjan PM de Brouwer (13), Anneke Vulto-van Silfhout (13), Marjolaine Willems (14), Alberto Fernández Jaén (15), Angelo Selicorni (16), Silvia Maitz (17), Els K Vanhoutte (18), Martin Armstrong (19), Joseph Symonds (20), Sebastien Küry (21, 22), Bertrand Isidor (23, 22), Benjamin Cogné (23), Jean Muller (24, 25), Allan Bayat (26, 27), Michael C Kruer (5, 6), Jaewon Ko (3), Jiwon Um (3), Mathilde Nizon (23), Amélie Piton (28, 25)

1. Service de génétique médicale, Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), CRBS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Laboratoire de Génétique Médicale, UMRS_1112, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), CRBS, Université de Strasbourg et INSERM, Strasbourg, France
3. Department of Brain and Cognitive Sciences, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology (DGIST), Daegu, Corée du Sud
4. Departments of Pediatrics, Columbia University Medical Center, New York, Etats-Unis
5. Pediatric Movement Disorders Program, Division of Pediatric Neurology, Barrow Neurological Institute, Phoenix Children's Hospital, Phoenix, Etats-Unis
6. Departments of Child Health, Neurology, Cellular & Molecular Medicine and Program in Genetics, University of Arizona College of Medicine, Phoenix, Etats-Unis
7. Department of Medicine, Columbia University, New York, Etats-Unis
8. Department of Translational Medicine, Federico II University, Naples, Italie
9. Translational Medicine, UCB Pharma, Slough, Royaume-Uni
10. Adelaide Medical School, Faculty of Health and Medical Sciences, The University of Adelaide, Adelaide, Australie
11. Robinson Research Institute, The University of Adelaide, Adelaide, Australie
12. Women and Kids, South Australian Health and Medical Research Institute, Adelaide, Australie
13. Department of Human Genetics, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Pays-Bas
14. Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, CHU de Montpellier, Montpellier, France
15. Department of Pediatric Neurology, Quirónsalud Hospital & Universidad Europea Madrid, Madrid, Espagne
16. Department of Pediatrics, ASST Lariana Sant'Anna Hospital, San Fermo della Battaglia, Côme, Italie
17. Fondazione MBBM, Fondazione MBBM, Monza, Italie
18. Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Pays-Bas
19. Translational Medicine, UCB Pharma, Braine-l'Alleud, Belgique
20. Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children, Queen Elizabeth University Hospitals, Glasgow, Royaume-Uni
21. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
22. L'Institut du Thorax, INSERM, CNRS, Université de Nantes, Nantes, France
23. Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
24. Laboratoire de Génétique Médicale, INSERM U1112, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Université de Strasbourg, Strasbourg, France
25. Laboratoire de Diagnostic Génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France
26. Department of Epilepsy Genetics and Personalized Medicine, Danish Epilepsy Center, Dianalund, Danemark
27. Institute for Regional Health Services, University of Southern Denmark, Odense, Danemark
28. CNRS UMR 7104 - INSERM U1258, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Strasbourg, France

Mots clefs : SLITRK2; X-linked intellectual disability; autism spectrum disorder; synaptic adhesion; excitatory synapse

Résumé :

SLITRK2 est une protéine transmembranaire exprimée au niveau des neurones postsynaptiques qui régule la croissance des neurites et le maintien des synapses excitatrices. Dans cette étude, nous rapportons des variations rares de *SLITRK2*, localisé sur le chromosome X, identifiées en exome chez des patients atteints de troubles du neuro-développement (TND). Ces variants comprenaient un variant non-sens (p.Glu461*) et six variants faux-sens qui n'ont pas été rapportés précédemment à l'état hémizygote dans les populations de la base de données gnomAD. Quatre variants sont apparus *de novo* chez les patients ou chez la mère de l'un d'entre eux, et trois variants ont été hérités de mères asymptomatiques. Les individus porteurs de ces variants présentaient une déficience intellectuelle de sévérité variable, un retard de langage, une démarche instable pouvant s'associer à une spasticité des membres inférieurs, une épilepsie et des manifestations neuropsychiatriques, notamment une anxiété majeure et un trouble du spectre de l'autisme. Des études fonctionnelles ont montré que les variants Leu74Ser, Pro374Arg, Arg426Cys et Glu461* induisaient, dans des cellules HEK293, une altération de la localisation des protéines SLITRK2 mutantes à la membrane et de leur capacité à interagir avec leur ligand extracellulaire, PTPδ. L'analyse de neurones d'hippocampe issus de souris knock-out conditionnelles (cKO), chez lesquelles *Slitrk2* a été inactivé dans le système nerveux central, a révélé une altération de la transmission synaptique. Cette altération, caractérisée par une diminution de l'amplitude des courants synaptiques excitateurs, est reversée par l'expression de la protéine SLITRK2 humaine mais pas par celle des protéines mutantes Leu74Ser, Pro374Arg, Arg426Cys, Thr312Ala et Glu461*. De plus, nous avons pu montrer que les souris *Slitrk2* cKO pour *Slitrk2*

présentaient une altération de la mémoire à long terme et une démarche anormale, récapitulant un sous-ensemble de caractéristiques cliniques des patients porteurs de variations du gène *SLITRK2*. Collectivement, ces données suggèrent que le gène *SLITRK2* est impliqué dans une nouvelle forme de TND lié à l'X causée par la perturbation de diverses facettes de la fonction de *SLITRK2*.

Pièce jointe : Abstract Assises SLITRK2_AP.docx

P002 : Leçons de la réanalyse basée sur ClinVar de la cohorte ITHACA du projet européen Solve-RD

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anne-Sophie Denommé-Pichon (1, 2), Leslie Matalonga (3), Elke de Boer (4, 5), Adam Jackson (6), Elisa Benetti (7), Siddharth Banka (6, 8), Ange-Line Bruel (1, 2), Giorgio Casari (9, 10), Andrea Ciolfi (11), Jill Clayton-Smith (6, 8), Bruno Dallapiccola (11), Yannis Duffourd (1, 2), Kornelia Ellwanger (12, 13), Christian Gilissen (4, 14), Holm Graessner (12, 13), Tobias Haack (12), Anna Hammarsjö (15), Marketa Havlovicova (16), Alexander Hoischen (17, 14), Anne Hugon (18), Nolwenn Jean (2), Tjitske Kleefstra (4, 5), Anna Lindstrand (15), Estrella López-Martín (19), Milan Macek Jr. (16), Manuela Morleo (10), Sébastien Moutton (2), Vincenzo Nigro (10), Ann Nordgren (15), Maria Pettersson (15), Michele Pinelli (10), Simone Pizzi (11), Manuel Posada (19), Clementina Radio (11), Alessandra Renieri (20, 7), Caroline Rooryck (21), Lukas Ryba (16), Hana Saфраou (1, 2), Martin Schwarz (16), Marco Tartaglia (11), Christel Thauvin-Robinet (1, 22), Julien Thevenon (2), Annalaura Torella (9, 10), Frédéric Tran Mau-Them (1, 2), Aurélien Trimouille (23), Pavel Votypka (16), Klea Vyshka (18, 24), Birte Zurek (12, 13), Alain Verloes (18, 24), Christophe Philippe (1, 2), Antonio Vitobello (1, 2), Lisenka Vissers (4, 5), Laurence Faivre (2, 22), Orphanomix Groupe de cliniciens (25)

1. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
2. UMR1231 GAD, Inserm - Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
3. CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation, The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelone, Espagne
4. Dept of Human Genetics, Radboudumc, Nijmegen, Pays-Bas
5. Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboudumc, Nijmegen, Pays-Bas
6. Manchester Centre for Genomic Medicine, University of Manchester, Manchester, Royaume-Uni
7. Med Biotech Hub and Competence Center, Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italie
8. Manchester Centre for Genomic Medicine, Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, Royaume-Uni
9. Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania, Napoli, Italie
10. Telethon, Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Italie
11. Genetics and Rare Diseases Research Division, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, Italie
12. Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tübingen, Tübingen, Allemagne
13. Centre for Rare Diseases, University of Tübingen, Tübingen, Allemagne
14. Radboud, Institute for Molecular Life Sciences, Nijmegen, Pays-Bas
15. Karolinska, Institutet, Solna, Suède
16. Dept of Biology and Medical Genetics, Charles University Prague, Prague, République tchèque
17. Dept of Internal Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases (RCI), Radboudumc, Nijmegen, Pays-Bas
18. Dept of Genetics, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Université de Paris, Paris, France
19. Institute of Rare Diseases Research, Spanish Undiagnosed Rare Diseases Cases Program (SpainUDP) & Undiagnosed Diseases Network International (UDNI), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Espagne
20. Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italie
21. MRGM INSERM U1211, University Bordeaux, Bordeaux, France
22. Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », Centre de Génétique, FHU-TRANSLAD et Institut GIMI, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
23. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux - Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France
24. INSERM UMR 1141, Hôpital Robert-Debré, Paris, France
25. Service de génétique, Centres de génétique, France, France

Mots clefs : Réanalyse, ClinVar, Solve-RD

Résumé :

Introduction

Le rendement diagnostique de l'exome dans les anomalies du développement est de 35 à 40 %, laissant plus de la moitié des patients sans diagnostic. Solve-RD, un projet européen Horizon 2020, a pour but de résoudre l'impasse diagnostique et d'identifier les causes moléculaires des maladies rares génétiques non connues. Le projet agrège près de 19000 exomes et génomes de patients sans diagnostic partagés par les réseaux européens de référence (ERN) pour réanalyser les données à l'aide de pipelines bioinformatiques automatisés et standardisés. Parmi ceux-ci, celui dédié à la recherche de variations (probablement) pathogènes dans ClinVar dans les données des patients permet d'identifier rapidement les variations présentant un intérêt clinique. Nous présentons les résultats de cette réanalyse, appelée « ClinVar low-hanging fruits », les raisons de l'absence de diagnostic au moment de la première analyse et les leçons à en tirer.

Méthodes

À partir des données brutes des cas non résolus de la cohorte ERN-ITHACA, nous avons retenu les SNV et indels 1) situés dans des gènes associés à la déficience intellectuelle ou aux troubles du neurodéveloppement (1740 gènes) 2) de fréquence allélique dans gnomAD < 1 % et dans la base de données interne RD-Connect < 2 % et 3) rapportés dans ClinVar comme étant pathogènes ou probablement pathogènes. Les résultats ont été retournés aux centres d'inclusion pour une interprétation clinico-biologique.

Résultats

Nous avons réanalysé 1522 cas, priorisé 147 variations et retenu 9 variations permettant 9 nouveaux diagnostics :

- 2 faux-sens *de novo* dans des gènes non connus en pathologie humaine au moment de la première analyse : 1 dans *TRRAP* associé à un retard de développement depuis 2018 ; 1 dans *NFIA* rapporté morbide dans OMIM depuis 2017.

- 3 variations mal interprétées : 1 d'épissage dans *SYNGAP1* qui n'avait pas été retenue ; 1 faux-sens dans *PTEN* qui avait été rendu comme étant de signification incertaine car hérité de la mère paucisymptomatique ; 1 indel homozygote dans *ANO10* qui avait été lue comme hétérozygote du fait d'un alignement mal interprété sur IGV.

- 4 variations non détectées ou filtrées par les pipelines locaux : 1 faux-sens dans *TUBB3* situé dans une région non ciblée par le kit d'enrichissement ; 1 faux-sens dans *TUBB* éliminé du fait d'une faible profondeur de couverture ; 1 en mosaïque dans *EEF1A2* non identifiée car seuls quelques reads la soutenaient ; 1 frameshift dans *FKBP14* filtré car annoté « commun » dans dbSNP (6×10^{-4} dans gnomAD), responsable dans 70 % des cas de la pathologie.

Conclusion

La réanalyse « ClinVar low-hanging fruits » des cas négatifs de la cohorte ITHACA, montre l'utilité d'une réanalyse systématique des exomes négatifs, notamment ciblée sur les variations rapportées (probablement) pathogènes dans ClinVar, avec des critères peu stricts. Des outils développés par la communauté comme VariantAlert permettent de réaliser une telle réanalyse à mesure des soumissions dans ClinVar.

P003 : BAP1 : un gène de prédisposition aux cancers impliqué dans un trouble du neurodéveloppement

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sébastien KÜRY (1, 2), Frédéric EBSTEIN (3), Alice MOLLE (4), Thomas BESNARD (1), Ming-Kang LEE (5), Virginie VIGNARD (2), Tiphaine HERY (5), Mathilde NIZON (6), Grazia M.S. MANCINI (7), Jacques C. GILTAY (8), Benjamin COGNE (1), Kirsty Mc WALTER (9), Wallid DEB (1), Hagar MOR SHAKED (10), Hong LI (11), Cathy STEVENS (12), Jonathan A. BERNSTEIN (13), Eliana KOVITCH (14), Vandana SHASHI (15), Kelly SCHOCH (15), Diseases Network Undiagnosed (16), Richard H. van JAARSVELD (8), Anna C.E. HURST (17), Emilie VYHNALKOVA (18), Lukas RYBA (18), Capucine DELNATTE (6), Dominique BONNEAU (19, 20), Annick TOUTAIN (21, 22), Jill A. ROSENFELD (23), Séverine AUDEBERT-BELLANGER (24), Brigitte GILBERT-DUSSARDIER (25, 26), Sylve ODENT (27, 28), Frédéric LAUMONNIER (29, 30), Seth I. BERGER (31), Ann C.M. SMITH (32), Marc-Henri STERN (33), CONSORTIUM BAP1 (16), Richard REDON (2), Elke KRÜGER (3), Raphaël MARGUERON (5), Stéphane BEZIEAU (1), Jeremie POSCHMANN (4), Bertrand ISIDOR (1)

1. Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
2. l'Institut du Thorax, INSERM, CNRS, Université de Nantes, Nantes, France
3. Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Allemagne
4. Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, Université de Nantes, Nantes, France
5. Institut Curie, Université de Paris Sciences et Lettres, Paris, France
6. Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
7. Department of Clinical Genetics, ErasmusMC University Medical Center, Rotterdam, Pays-Bas
8. Department of Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Pays-Bas
9. , GeneDx, Gaithersburg, Etats-Unis
10. Department of Genetics and Metabolic Diseases, Hadassah Medical center, Jerusalem, Israël
11. Department of Human Genetics, Emory University, School of Medicine, Atlanta, Etats-Unis
12. Department of Pediatrics, University of Tennessee College of Medicine, Chattanooga, Etats-Unis
13. Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, Etats-Unis
14. Neurology, PANDA, Atlanta, Etats-Unis
15. Department of Pediatrics, Duke University, Durham, Etats-Unis
16. , aucun, Nantes, France
17. Department of Genetics, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Etats-Unis
18. Department of Biology and Medical Genetics, Charles University and University Hospital Motol, Prague, République tchèque
19. Département de Biochimie et Génétique, CHU d'Angers, Angers, France
20. Equipe MitovascLab, Institut MitoVasc, UMR CNRS 6015, INSERM U1083, Université d'Angers, Angers, France
21. UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France
22. UMR U930, INSERM, Tours, France
23. Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Etats-Unis
24. Service de Génétique médicale et de biologie de la reproduction, Centre Hospitalier Régional Universitaire Brest, Brest, France
25. Service de Génétique, CHU de Poitiers, Poitiers, France
26. EA3808, Université de Poitiers, Poitiers, France
27. Service de Génétique Clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
28. CNRS UMR 6290, Université de Rennes, Rennes, France
29. UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Tours, France
30. Service de Génétique, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Tours, France
31. Center for Genetic Medicine Research, Rare Disease Institute, Children's National Medical Center, Washington, Etats-Unis
32. Office of the Clinical Director., NHGRI, NIH, Bethesda, Etats-Unis
33. Institut Curie, Paris Sciences et Lettres Research University, Paris, France

Mots clefs : BAP1, BRCA1, déficience intellectuelle, ubiquitine, déubiquitination, système ubiquitine-protéasome, histone 2A, remodelage de la chromatine, neurodéveloppement, cancer, tumeur

Résumé :

Contexte : *BAP1* (BRCA1-Associated Protein 1) est un gène suppresseur de tumeur. A l'état constitutionnel, des variants avec perte de fonction prédisposent à un syndrome tumoral (mélanome et cancer du rein).

Méthodes : Grâce à une collaboration internationale, nous avons recruté 11 individus atteints d'un trouble du neurodéveloppement, porteurs d'un variant hétérozygote faux-sens *de novo* de *BAP1*, probablement pathogène et affectant le domaine catalytique de la protéine dans 10/11 cas. A partir de lymphocytes T d'individus atteints, nous avons évalué l'impact des variants sur la stabilité et l'activité déubiquitinase de *BAP1*, en testant la restauration par transfection de

constructions ADNc sauvages et mutantes de *BAP1*. Des analyses par ChIP-Seq des cellules mononucléées sanguines ont permis de déterminer l'impact épigénétique des variants.

Résultats : L'analyse fonctionnelle a révélé que les variants faux-sens de *BAP1* localisés dans le domaine catalytique altèrent la déubiquitination de l'histone H2A dans le modèle cellulaire et dans les cellules T isolées des enfants atteints, suggérant ainsi une perte de fonction de BAP1. L'analyse par ChIP-seq de l'acétylation de l'histone H3 K27 a indiqué que les variants de BAP1 induisent des modifications de l'état de la chromatine à l'échelle du génome, avec un enrichissement en gènes appartenant au système ubiquitine-protéasome.

Conclusions : Ces résultats permettent de définir un nouveau syndrome en lien avec des variants faux-sens de *BAP1*. Ces variants modifient le remodelage de la chromatine par une ubiquitination anormale des histones et entraînent une probable dérégulation transcriptionnelle de nombreux gènes du développement. *BAP1* fait désormais partie des rares exemples de gènes dont différents variants peuvent entraîner à l'état constitutionnel soit un trouble du développement, soit une prédisposition tumorale.

P004 : Diagnostics moléculaires multiples dans la déficience intellectuelle et les anomalies du développement : 8% des diagnostics positifs

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Caroline Racine (1, 2), Anne-Sophie Denommé-Pichon (3, 2), Camille Engel (2), Frédéric Tran Mau-Them (2, 3), Ange-Line Bruel (2), Antonio Vitobello (2), Arthur Sorlin (1, 2), Hana Safrao (2, 3), Sopia Nambot (1, 3), Julian Delanne (1), Aurore Garde (1, 3), Marie Bournez (1), Sébastien Moutton (1), Julien Thevenon (2, 3), Daphné Lehalle (1), Nada Houcinat (1), Nolwenn Jean-Marçais (1), Marjolaine Willmets (4), Alain Verloes (5, 6), Fanny Laffargue (7), Lucile Pinson (4), James Lespinasse (8), Elodie Lacaze (9), David Genevieve (10), Olivier Patat (11), Laetitia Lambert (12), Marion Gerard-Blanluet (13), Charlotte Benigni (12), Valentin Bourgeois (2, 3), Philippine Garret (2, 3), Christophe Philippe (2, 3), Yannis Duffourd (2, 3), Laurence Faivre (1, 3), Christel Thauvin-Robinet (3, 14)

1. Centre de référence anomalies du développement et syndrome malformatifs, CHU Dijon, Dijon, France
2. Unité Fonctionnelle, CHU Dijon, Dijon, France
3. Inserm UMR 1231 GAD, Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne-Franche Comté, FHU TRANSLAD, Dijon, France
4. Département de Génétique Médicale, Maladies rares et Médecine Personnalisée, CHU de Montpellier, Montpellier, France
5. Centre de référence anomalies du développement et syndrome malformatifs, AP-HP, Hôpital Robert Debré, PARIS, France
6. INSERM UMR1141, Université de Paris, PARIS, France
7. Service de Génétique médicale, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
8. Laboratoire de Génétique Chromosomique, CH Général, Chambéry, France
9. Département de Génétique, CH du Havre, Le Havre, France
10. Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, CHU Montpellier, MONTPELLIER, France
11. Service de Génétique Médicale, Hôpital Purpan, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France
12. Service de Génétique Clinique, CHU de Nancy, Nancy, France
13. Service de Génétique, CHU de Caen, Caen, France
14. Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares, CHU Dijon, DIJON, France

Mots clefs : diagnostic moléculaire multiple, déficience intellectuelle, anomalies du développement, exome

Résumé :

Introduction : Le bilan étiologique des anomalies du développement et de la déficience intellectuelle (AD/DI) a grandement bénéficié des technologies de séquençage d'exome (ES) et de génome (GS). Au cours des dernières années a émergé la question des diagnostics moléculaires multiples (DMM), allant de 1,8% à 7,1% des diagnostics positifs identifiés par ES/GS dans la littérature. Nous présenterons les résultats d'une étude prospective et rétrospective dédiée à l'identification et la caractérisation des diagnostics moléculaires multiples (DMM) au sein d'une cohorte de 2346 patients atteints d'AD/DI.

Méthodes : Entre 03/2014 et 12/2020, notre laboratoire a rendu 730 diagnostics positifs identifiés par ES chez des patients atteints d'AD/DI. A partir de 01/2019, la recherche approfondie de DMM sur les données d'ES a été mise en place, d'une part en prospectif et d'autre part en rétrospectif sur l'ensemble des données d'ES rendues entre 03/2014 et 12/2018.

Résultats : Dans la cohorte prospective (01/2019 à 12/2020), parmi les 421 ES positifs, 18 (4,3%) présentaient un DMM et 17 (4%) incluaient une variation de signification inconnue (VSI) avec une forte probabilité d'être reclassée ; le taux diagnostique global était de 8,3%. Dans la cohorte rétrospective (03/2014 à 12/2018), parmi les 309 ES positifs, la réanalyse de 126 ES est à ce jour disponible (ES rendus avant 2017), incluant 3 DMM (2,4%) et 6 DMM avec une VSI (4,8%) ; le taux diagnostique global était de 7,1%. L'analyse rétrospective est encore en cours pour les résultats rendus en 2017 et 2018, et sera disponible dans les semaines à venir. Les modes de transmission, types de variations, proportion des variations du nombre de copies, le caractère hérité, la contribution des VSI, la temporalité des DMM et les caractéristiques des patients seront discutés.

Discussion : Les taux de DMM, respectivement 4,3% (8,3% en incluant les VSI) et 2,4% (7,1% en incluant les VSI) pour les cohortes prospective et rétrospective, sont en rapport avec la littérature. Deux des 3 DMM retrouvés lors de l'analyse rétrospective n'avaient pas été identifiés lors du rendu diagnostique initial car le gène n'était pas encore impliqué en pathologie humaine. Les taux de DMM s'avèrent variables car ils dépendent de la prise en compte de ce concept par l'équipe d'interprétation, de la mise à jour de données cliniques évolutives, de la connaissance croissante des gènes impliqués en pathologie humaine (gènes non encore connus, VSI non encore reclassées) et de l'amélioration des outils bio-informatiques. Les DMM semblent être sous-estimés dans les AD/DI alors même qu'ils impactent significativement les patients et leurs familles pour le conseil génétique, le dépistage anténatal et un suivi personnalisé. Ils participent également à une meilleure définition des spectres phénotypiques. Les DMM identifiés par réanalyse des données positives interrogent sur la nécessité de réanalyser les ES positifs, à la demande ou systématiquement.

Pièce jointe : abstract body assises 2022 CR.pdf

P005 : Missense variants in DPYSL5 cause a neurodevelopmental disorder with corpus callosum agenesis and cerebellar abnormalities

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Médéric JEANNE (1, 2), Hélène DEMORY (2), Aubin MOUTAL (3), Marie-Laure VUILLAUME (1, 2), Sophie BLESSON (1), Rose Anne THEPAULT (2), Sylviane MAROUILLAT (2), Judith HALEWA (2), Sakia MAAS (4), Mahdi MOTAZACKER (4), Grazia MANCINI (5), Marjon A. VAN SLEGTHENHORST (5), Avgi ANDREOU (6), Helen COX (6), Julie VOGT (6), Jason LAUFMAN (7), Natella KOSTANDYAN (8), Davit BABIKYAN (8), Miroslava HANCAROVA (9), Sarka BENDOVA (9), Zdenek SEDLACEK (9), Kimberly ALDINGER (10), Elliott SHERR (11), Emanuela ARGILLI (11), Eleina M. ENGLAND (12), Severine AUDEBERT-BELLANGER (13), Dominique BONNEAU (14), Estelle COLIN (14), Anne-Sophie DENOMME PICHON (15), Brigitte GILBERT-DUSSARDIER (16), Bertrand ISIDOR (17, 18), Sébastien KURY (17, 18), Sylvie ODET (19, 20), Richard REDON (18), Rajesh KHANNA (3), William DOBYNS (21), Stéphane BEZIEAU (17, 18), Jerome HONNORAT (22), Bernhard LOHKAMP (23), Annick TOUTAIN (1, 2), Frédéric LAUMONNIER (1, 2)

1. Service de Génétique, CHU de Tours, Tours, France
2. UMR INSERM 1253 iBrain, Université de Tours, Tours, France
3. Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Arizona, Tuscon, Etats-Unis
4. Department of Clinical Genetics, University of Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas
5. Department of Clinical Genetics, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Pays-Bas
6. West Midlands Regional Clinical Genetics Service, Women's and Children's Hospital, National Health Service Foundation Trust, Birmingham, Royaume-Uni
7. Department of Clinical Genetics, Akron Children's Hospital, Akron, Etats-Unis
8. Department of Medical Genetics, Yerevan State Medical University and Center of Medical Genetics and Primary Health Care, Yerevan, Arménie
9. Department of Biology and Medical Genetics, University Hospital Motol, Charles University, Prague, République tchèque
10. Center for Integrative Brain Research, Seattle Children's Research Institute, Seattle, Etats-Unis
11. Departments of Neurology and Pediatrics, Weill Institute of Neuroscience and Institute of Human Genetics, University of California, San Francisco, Etats-Unis
12. Center for Mendelian Genomics, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Etats-Unis
13. Service de Génétique Médicale et de Biologie de la Reproduction, CHRU de Brest, Brest, France
14. Department of Biochemistry and Genetics, Angers University Hospital and UMR CNRS 6015-INSERM 1083, Angers, France
15. UMR Inserm 1231, Team Génétique des Anomalies du Développement, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France
16. Service de génétique et Equipe d'Accueil 3808, CHU de Poitiers, université de Poitiers, Poitiers, France
17. Service de génétique médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
18. l'Institut du Thorax, Université de Nantes, Nantes, France
19. Service de génétique clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
20. Institut de Génétique et Développement de Rennes, UMR 6290, Université de Rennes, CNRS, Rennes, France
21. Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, Etats-Unis
22. French Reference Center on Autoimmune Encephalitis, Institut NeuroMyoGene, Inserm U1217/CNRS UMR 5310, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
23. Division of Molecular Structural Biology, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institut, Stockholm, Suède

Mots clefs : DPYSL5; corpus callosum agenesis; intellectual disability; neurodevelopmental disorder; dendrite branching; primary neuronal cultures

Résumé :

The collapsin response mediator protein (CRMP) family proteins are intracellular mediators of neurotrophic factors regulating neurite structure/spine formation and are essential for dendrite patterning and directional axonal pathfinding during brain developmental processes. Among this family, CRMP5/DPYSL5 plays a significant role in neuronal migration, axonal guidance, dendrite outgrowth, and synapse formation by interacting with microtubules. Here, we report the identification of missense mutations in *DPYSL5* in nine individuals with brain malformations, including corpus callosum agenesis and/or posterior fossa abnormalities, associated with variable degrees of intellectual disability. A recurrent de novo p.Glu41Lys variant was found in eight unrelated patients, and a p.Gly47Arg variant was identified in one individual from the first family reported with Ritscher-Schinzel syndrome. Functional analyses of the two missense mutations revealed impaired dendritic outgrowth processes in young developing hippocampal primary neuronal cultures. We further demonstrated that these mutations, both located in the same loop on the surface of DPYSL5 monomers and oligomers, reduced the interaction of DPYSL5 with

neuronal cytoskeleton-associated proteins MAP2 and β -tubulin. Our findings collectively indicate that the p.Glu41Lys and p.Gly47Arg variants impair DPYSL5 function on dendritic outgrowth regulation by preventing the formation of the ternary complex with MAP2 and β -tubulin, ultimately leading to abnormal brain development. This study adds *DPYSL5* to the list of genes implicated in brain malformation and in neurodevelopmental disorders.

P006 : Réanalyse d'exomes : intérêt et outils informatiques automatisés

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sophie Rondeau (1), Geoffroy Delplancq (2), Patrick Nitschke (3), Marc Bras (3), Ghislaine Royer (2), Mathieu Bernardelli (2), Elodie Tron (2), Christine Bole (4), Jeanne Amiel (2), Geneviève Baujat (2), Sandrine Marlin (2), Marlène Rio (2), Julie Steffann (1), Giulia Barcia (2)

1. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker Enfants malades, Paris, France
2. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France
3. Plateforme de Bioinformatique Paris-Descartes, Institut Imagine, Paris, France
4. Plateforme Génomique, Institut Imagine, Paris, France

Mots clefs : exome, relecture, diagnostic, automatisé

Résumé :

L'évolution rapide des connaissances scientifiques dans le domaine des maladies rares et en particulier pour les troubles du neurodéveloppement ainsi que l'amélioration continue des outils bioinformatiques rendent indispensables la réanalyse périodique des études pangénomiques telles que le séquençage d'exome et de génome.

Nous avons réanalysé les données de séquençage d'exome de 49 patients atteints d'un trouble du neurodéveloppement pour lesquels un résultat négatif ou un variant de signification inconnue avait été rendu. Le taux diagnostic initial était de 39% (31/80). La réanalyse a été réalisée entre 18 et 36 mois après la première analyse. Ceci a permis d'identifier 5 nouveaux diagnostics ce qui représente 10% des dossiers réanalysés. Pour 3 d'entre eux, il s'agissait de gènes décrits après la première analyse (*FOXP4* : +10 mois, *AP2M1* : +13 mois, *AGO2* : +22 mois). Les 2 autres ont été identifiés grâce à une amélioration du logiciel utilisé permettant de mettre en évidence une délétion hétérozygote de plusieurs exons dans le gène *CNOT2* et un variant hérité d'un parent dans le gène *MAGEL2*. Cette réanalyse a donc permis de passer d'un rendement diagnostic de 39% à 45%.

La réanalyse régulière pose des problèmes en termes de temps puisque le nombre d'exomes à réanalyser est croissant, notre plateforme de bioinformatique a donc développé un outil (PolyBTF) permettant de rechercher automatiquement tous les 3 mois, les patients porteurs de variants nouvellement décrits dans les bases de données de patients HGMD et ClinVar. Ceci est particulièrement utile pour les variants en dehors des régions codantes des gènes déjà connus et pour les variants récurrents des nouveaux gènes ce qui était le cas pour les variants des gènes *FOXP4* et *AP2M1*. La plateforme a également développé un outil (PolyDejaVu) permettant de rechercher dans un gène donné tous les variants présents dans notre base de données, nous permettant de rechercher des patients éventuellement porteurs de variants dans des gènes nouvellement décrits.

Avec la montée en puissance des études pangénomiques, il devient indispensable de développer des outils informatiques d'aide à la réanalyse afin d'optimiser au maximum les données génomiques de nos patients.

P007 : Évaluation de la pathogénicité des variants de DISP1 associés au spectre des anomalies de la ligne médiane craniofaciale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alinoë Lavillaureix (1, 2), Artem Kim (2), Paul Rollier (1), Christele Dubourg (3, 2), Wilfrid Carre (3, 2), Erwan Watrin (4), Helene Guyodo (4), Boris Keren (5), Sandra Whalen (6), Jessica Bos (7), Mederic Jeanne (8), Clemence Vanlerberghe (9), Laurence Faivre (10), Marie De Tayrac (2), Chloé Quelin (1), Sylvie Odent (1, 2), Valérie Dupe (4)

1. Génétique clinique, CHU de Rennes - Hôpital Sud, Rennes, France
2. Univ Rennes, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes)-UMR 6290, CHU Rennes, Rennes, France
3. Laboratoire de génétique moléculaire et génomique médicale, CHU de Rennes - Pontchaillou, Rennes, France
4. Univ Rennes, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes)-UMR 6290, Université Rennes 1, Rennes, France
5. Département de génétique, Unité de génomique du développement, APHP, GH Pitié Salpêtrière, Paris, France
6. Unité Fonctionnelle de génétique clinique, Hôpital Armand Trousseau, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Centre de Référence Maladies Rares des anomalies du développement et syndromes malformatifs, Paris, France
7. Department of Clinical Genetics, Amsterdam UMC - Locatie VUMC, Amsterdam, Pays-Bas
8. Service de génétique clinique, CHU Tours, Tours, France
9. Service de génétique clinique, CHU Lille, Lille, France
10. Service de génétique clinique, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : DISP1, SHH, holoprosencéphalie, fente labiopalatine, sténose des sinus piriformes, incisive médiane unique, fente médiane, rhombencéphalosynapsis

Résumé :

L'holoprosencéphalie (HPE ; MIM# 236100) est la malformation cérébrale congénitale la plus fréquente (1 sur 10 000 naissances vivantes, 1 sur 250 conceptions). Elle résulte d'un défaut de clivage médian du prosencéphale, entre le 18e et le 28e jour de gestation, affectant à la fois le cerveau antérieur et le visage.

Le spectre phénotypique est très large, allant de l'HPE alobaire sévère avec ventricule cérébral unique et cyclopie jusqu'aux porteurs asymptomatiques dans le cas des HPE familiales. Trois classes anatomiques classiques ont été décrites, par ordre décroissant de gravité : HPE alobaire, semi-lobaire et lobaire. Le spectre complet du HPE comprend également des microformes caractérisées par des anomalies de la ligne médiane craniofaciale, avec fente labiale/palatine, hypotélorisme, colobome, microcéphalie, sténose des sinus piriformes et/ou incisive médiane maxillaire unique (IMU).

Les bases génétiques de l'HPE ne sont que partiellement comprises car ~70% des cas familiaux restent sans cause moléculaire établie. Différents modes de transmission ont été décrits, notamment l'hérédité autosomique dominante, récessive, digénique et oligogénique, illustrant l'architecture génétique complexe de ce spectre. La plupart des variants pathogènes rapportés présentant une pénétrance incomplète et une expressivité variable, les modificateurs génétiques apparaissent désormais comme des modulateurs clés du phénotype de cette pathologie.

La plupart des gènes d'HPE connus appartiennent à la voie Sonic Hedgehog (SHH) - une cascade moléculaire complexe qui joue un rôle central dans le développement du cerveau. Le principal effet commun des variants pathogènes identifiés est l'altération de l'activité de la voie SHH, ce qui entraîne une perturbation de la ligne médiane ventrale du cerveau.

DISP1 est un facteur positif nécessaire à la sécrétion efficace du morphogène SHH et à l'établissement de son gradient de concentration le long de la ligne médiane du tube neural. Les souris déficientes (KO) *Disp1* présentent une HPE sévère associée à une cyclopie et une signalisation SHH défectueuse. Chez l'homme, des études génétiques supplémentaires sont nécessaires pour élucider le rôle précis de DISP1 dans la pathogénèse de la maladie.

Dans cette étude, nous décrivons la première cohorte de patients atteints d'HPE et présentant des variants de DISP1. Nous élucidons la contribution de DISP1 à l'HPE en effectuant une évaluation de la pathogénicité des variants de DISP1 associés à l'HPE. Nous décrivons une cohorte de 28 individus issus de 23 familles non apparentées, en regroupant les variants de DISP1 retenus lors du diagnostic moléculaire dans notre laboratoire, ainsi que les résultats obtenus en collaboration et ceux publiés précédemment. Nous analysons plus précisément le spectre clinique de l'HPE associée à DISP1, nous donnons un aperçu du processus pathologique sous-jacent et nous décrivons des facteurs modulant les conséquences phénotypiques des variants de DISP1.

P008 : Intérêt du séquençage d'exome dans les troubles spécifiques du langage et des apprentissages non syndromique : Une Etude Pilote

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Eléonore VIORA-DUPONT (1), Julian DELANNE (1, 2), Aurore GARDE (1, 2), Sophie NAMBOT (1, 2), Estelle COLIN (1, 2), Marie BOURNEZ (1), Céline BERNARD (1), Marie-Laure HUMBERT (3), Anne-Sophie BRIFFAUT (3, 2), Patrick CALLIER (2, 4), Anne-Laure MOSCA-BOIDRON (2, 4), Nathalie MARLE (2, 4), Frederic TRAN-MAU-THEM (2, 5), Anne-Sophie DENOMMÉ-PICHON (2, 5), Hana SAFRAOU (2, 5), Antonio VITOBELO (2, 5), Ange-Line BRUEL (2, 5), Christophe PHILLIPE (2, 5), Christel THAUVIN (1, 2), Laurence FAIVRE (1, 2)

1. Centre de Génétique et centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Est, CHU de Dijon, Dijon, France
2. INSERM-Université de Bourgogne UMR1231 GAD "Génétique des Anomalies du Développement", FHU-TRANSLAD, Université de Bourgogne, Dijon, France
3. CIC 1432 Module Épidémiologie Clinique, Université de Bourgogne, Dijon, France
4. Unité Fonctionnelle, CHU de Dijon, Dijon, France
5. Unité Fonctionnelle d'Innovation diagnostique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, Université de Bourgogne, Dijon, France

Mots clefs : Exome ; Troubles spécifiques du langage et des apprentissages ; XHMM

Résumé :

Introduction

Les troubles spécifiques du langage et des apprentissages (TSLA) touchent environ 5 à 10 % des enfants en âge scolaire, soit un à 2 enfant par classe (source : site du ministère de la santé et des solidarités). Ils correspondent à une atteinte d'une fonction cognitive spécifiques et sont divisés en 5 catégories : la dyslexie, la dysphasie, la dyspraxie, la dyscalculie et le TDAH (DSM-5). De réelles avancées de diagnostics cliniques et de prise en charge ont eu lieu ces dernières années grâce à une meilleure description de ces troubles dans le DSM-5 et l'avènement des prises en charge rééducatives (neuropsychologie, orthophonie, ergothérapie, orthoptie, etc).

En France, en l'absence de diagnostic syndromique évident, une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) peut être proposée, plus ou moins associé chez les filles à la recherche d'un syndrome de l'X fragile. Néanmoins, les exemples de gènes décrits dans la DI et également décrits chez des patients avec TSLA se multiplient. Quelques équipes internationales ont proposé une analyse d'exome chez les enfants ou adultes présentant des TSLA sévères, et identifient un certain pourcentage de patients avec une maladie monogénique, dans des formes familiales ou sporadique.

Matériel et Méthodes

Dans ce contexte, nous avons initié un projet pilote dans le cadre du soin, visant à proposer une analyse d'exome chez les enfants ou adultes adressés en consultation de génétique pour bilan de TSLA sévères bien documentés. Une approche en trio est proposée pour les cas sporadiques et une approche d'apparentés distants pour les cas familiaux.

Résultats

A ce jour, 40 patients ont été inclus, 26 cas sporadiques, 14 formes familiales. Tous les patients présentent une atteinte multidys, à l'exception de 4, qui présentent un TSLA simple. 20 patients présentent également un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité. Parmi les 25 patients analysés, des variations probablement pathogènes ont été identifiées chez 2 patients (gène *CDK13* et *SMARCC2*) et des variations de signification inconnue dans des gènes d'intérêt ont été identifiés chez 9 patients (*CACNA1E*, *SCN8A*, *SMC3*, *HCN1*, *CREBBP*, *HIVEP2*, *MED12*, *JMJD1C*, *CLIC2*, *TRAPP* et *GRIN2B*). Un bilan neuropsychologique est proposé au parent porteur de la variation candidate le cas échéant en l'absence de phénotype de TSLA sévère à l'interrogatoire, pour aider à la classification des variations.

Discussion

Les gènes identifiés sont des gènes d'expression cérébrale mais impliqués dans des phénotypes habituellement plus sévères, en faveur d'un élargissement du spectre phénotypique, ou des gènes non OMIM morbide. Ces résultats préliminaires suggèrent également un taux diagnostic supérieur chez les patients multidys ou présentant des troubles du comportement associés. L'augmentation du nombre de patients étudiés pourra permettre d'affiner ces résultats, et de déterminer la place à donner au séquençage de l'exome dans les TSLA.

P009 : Des variations du gène *SEMA6B* sont responsables de déficience intellectuelle et altèrent la densité synaptique des neurones primaires d'hippocampes de souris

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Amélie Cordovado (1), Martina Schaettin (2), Médéric Jeanne (3, 1), Veranika Panasenkava (4), Anne Sophie Denommé-Pichon (5), Boris Keren (6), Cyril Mignot (6), Lance Rodan (7, 8), Kery Ramsey (9), Vinodh Narayanan (9), Julie R. Jones (10), Eloise J. Prioles (10), Wendy G. Mitchell (11), Jillian R Ozmore (12), Erin Torti (13), Leslie Granger (14), Andrea K. Petersen (14), Paige Sturm-Matheny (15), Margaret Au (16), Chanika Phornphutkul (17), Mary-Kathryn Chambers (18), Eduardo Lopez-Laso (19), Joaquin-Alejandro Fernandez-Ramos (19), Michael C. Kruer (20, 21), Marcella Zollino (22, 23), Guiseppe Marangi (22, 23), Manuela Morleo (24), Davide Mei (25), Tiziana Pisano (25), Renzo Guerrini (25), Martine Doco-Fenzy (26), Raymond J. Louie (10), Anna Childers (10), David B. Everman (10), Richard Redon (27), Stéphane Béziau (28), Frédéric Laumonnier (1), Esther Stoeckli (2), Annick Toutain (3, 1), Marie-Laure Vuillaume Winter (3, 1)

1. UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Tours, France
2. Department of Molecular Life Sciences, University of Zurich, Zurich, Suisse
3. Service de génétique, CHU de Tours, Tours, France
4. UMR 1253, iBrain, University of Tours, Tours, France
5. Service de génétique, CHU de Dijon, Dijon, France
6. Département de génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP.Sorbonne Université, Paris, France
7. Division of Genetics and Genomics, Department of Pediatrics, Boston Children's Hospital, Boston, Etats-Unis
8. Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Boston, Etats-Unis
9. Center for Rare Childhood Disorders, Translational Genomics Research Institute, Phoenix, Etats-Unis
10. , Greenwood Genetic Center, Greenwood, Etats-Unis
11. Neurology Division, Keck School of Medicine, University of Southern California, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, Etats-Unis
12. , Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, Etats-Unis
13. , GeneDx, Inc., Gaithersburg, Etats-Unis
14. Genetics Division, Pediatric Development and Rehab, Randall Children's Hospital, 2801 N. Gantenbein, Portland, Etats-Unis
15. Department of Genetics and Metabolism, University of Kentucky, Lexington, Etats-Unis
16. Pediatric Genetics & Metabolism, Kentucky Children's Hospital, UK HealthCare, 138 Leader Ave., Suite 116., Lexington, Etats-Unis
17. Division of Human Genetics Department of Pediatrics, Warren Alpert Medical School of Brown University, Hasbro Children's Hospital/Rhode Island Hospital, Providence, Etats-Unis
18. Division of Human Genetics, Warren Alpert Medical School of Brown University, Hasbro Children's Hospital/Rhode Island Hospital, Providence, Etats-Unis
19. Pediatric Neurology Unit, Department of Pediatrics, University Hospital Reina Sofía, IMIBIC and CIBERER, Cordoba, Espagne
20. Pediatric Movement Disorders Program, Division of Pediatric Neurology, Barrow Neurological Institute, Phoenix Children's Hospital, Phoenix, Etats-Unis
21. Departments of Child Health, Neurology, and Cellular & Molecular Medicine, and Program in Genetics, University of Arizona College of Medicine-Phoenix, Phoenix, Etats-Unis
22. Dipartimento Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Sezione di Medicina Genomica, Università Cattolica Sacro Cuore, Rome, Italie
23. , Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Rome, Italie
24. Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli, Naples, Italie
25. Pediatric Neurology, Neurogenetics, and Neurobiology Unit and Laboratories, Meyer Children's Hospital, Member of ERN Epicare, University of Florence, Florence, Italie
26. AMH2, secteur de génétique, SFR CAP santé EA3801, CHU de Reims, reims, France
27. INSERM, CNRS, l'Institut du thorax, Université de Nantes, Nantes, France
28. Service de génétique, CHU Nantes, Nantes, France

Mots clefs : Déficience Intellectuelle, sémaphorine 6B, études fonctionnelles, séquençage à haut débit d'exome, guidage axonal, neurodéveloppement

Résumé :

La déficience intellectuelle (DI) est un trouble neuro-développemental fréquent touchant 1 à 3% de la population et d'origine majoritairement génétique. Par séquençage à haut débit d'exome chez des patients atteints de DI sévère puis après un appel à collaboration internationale sur GeneMatcher, le gène *SEMA6B* a été identifié comme un bon candidat pour la DI. Quatorze variations dont onze jamais décrites dans la littérature (quatre faux-sens, six frameshift et quatre non-sens dont deux récurrents) ont ainsi été identifiées chez seize patients non apparentés atteints de déficience intellectuelle sévère à modérée sans dysmorphie reconnaissable ni malformation. Les patients avaient un langage limité à quelques mots ou absent, des troubles de motricité globale et de motricité fine, des stéréotypies

et une épilepsie pour la majorité d'entre eux. Des données d'imagerie cérébrale étaient disponibles pour 7 patients, mentionnant des anomalies modérées et non spécifiques chez 3 d'entre eux : atrophie corticale, atrophie cérébelleuse, corps calleux fin ou court, syndrome d'interruption de la tige pituitaire. Le gène *SEMA6B* code la protéine sémaphorine 6B, une protéine chimiorépulsive inhibant la croissance axonale lors du développement du système nerveux central. Afin de démontrer l'implication de ce gène dans un phénotype neurodéveloppemental, nous avons initié des études fonctionnelles en générant des constructions plasmidiques contenant la forme sauvage ou mutée du gène *Sema6b* (cDNA murin). Ces constructions ont été surexprimées dans des lignées cellulaires (HEK293T) puis dans des cultures primaires de neurones hippocampiques de souris. Dans un premier temps, nous avons évalué l'impact de ces mutations sur la stabilité des protéines par Western Blot dans les cellules HEK293T et sur leur localisation subcellulaire par immunocytochimie dans les cellules HEK293T et les cultures neuronales. Les conséquences induites par les variations du gène *Sema6b* sur la morphogenèse et la synaptogenèse ont également été évaluées via l'étude de différents paramètres neuronaux tels que la morphologie, l'arborisation dendritique ou encore la densité synaptique dans les cultures de neurones après analyse en microscopie confocale. Les résultats montrent un impact des variations non-sens sur la localisation subcellulaire de la protéine que ce soit dans les lignées cellulaires HEK293T ou dans les neurones. De plus, les variations semblent altérer la densité synaptique des neurones et la maturation des épines dendritiques. Ces résultats suggèrent que l'expression d'un variant protéique de *SEMA6B* pourrait altérer la morphogenèse neuronale. Cette étude permet donc de valider la pathogénicité de ces variations et plus largement de démontrer le rôle de la sémaphorine 6B dans la physiopathologie de la DI.

P010 : Genetic correlates of phenotypic heterogeneity in autism

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

THOMAS BOURGERON (1), Claire Leblond (2), Freddy Cliquet (2), Thomas Rolland (2)

1. Neuroscience, Institut Pasteur, PARIS CEDEX 15, France

2. Neuroscience, Institut Pasteur, PARIS, France

Mots clefs : Autism,

Résumé :

The substantial phenotypic heterogeneity in autism limits our understanding of its genetic aetiology. To address this gap, we investigated genetic differences between autistic individuals ($N_{\max} = 12,893$) based on core (i.e., social communication difficulties, and restricted and repetitive behaviours) and associated features of autism, co-occurring developmental disabilities (e.g. language, motor, and intellectual developmental disabilities and delays), and sex. We conducted a comprehensive factor analysis of core autism features in autistic individuals and identified six factors. Common genetic variants including autism polygenic scores (PGS) were associated with the core factors but de novo variants were not, even though the latent factor structure was similar between carriers and non-carriers of de novo variants. We identify that increasing autism PGS decrease the likelihood of cooccurring developmental disabilities in autistic individuals, which reflects both a true protective effect and additivity between rare and common variants. Furthermore in autistic individuals without co-occurring intellectual disability (ID), autism PGS are overinherited by autistic females compared to males. Finally, we observe higher SNP heritability for males and autistic individuals without ID, but found no robust differences in SNP heritability by the level of core autism features. Deeper phenotypic characterisation will be critical to determining how the complex underlying genetics shapes cognition, behaviour, and cooccurring conditions in autism.

P011 : Etude de l'implication de la protéine centrosomale rotatine (RTTN) dans la régulation du cil primaire au cours du neuro-développement

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Justine Guguin (1), Eloïse Bertiaux (2), Noémie Gilibert (1), Alicia Besson (1), Lucile Boutaud (3), Virginie Hamel (2), Sophie Thomas (3), Patrick Ederly (1, 4), Sylvie Mazoyer (1), Audrey Putoux (1, 4), Marion Delous (1)

1. Equipe GenDev, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Inserm U1028/CNRS UMR5292/Université de Lyon 1, Bron, France, Bron, France
2. Département de biologie cellulaire, Faculté des Sciences, Université de Genève, Genève, Suisse
3. Laboratoire d'embryologie et de génétique des malformations, Institut Imagine, Inserm U1163, Université de Paris, Paris, France
4. Unité de génétique clinique et Centre de référence labellisé des Anomalies du Développement Sud-Est, Département de génétique, Hospices Civils de Lyon, Bron, France, Bron, France

Mots clefs : RTTN, centrosome/cil primaire, iPSC, syndrome de Taybi-Linder, neurodéveloppement

Résumé :

Le gène *RTTN* (OMIM 614833) code pour la protéine rotatine, cruciale pour l'établissement de l'asymétrie droite-gauche et la rotation axiale de l'embryon. Cette protéine est requise lors des premières étapes d'élongation et maturation des centrioles, régule le cycle cellulaire et participe à la formation du cil primaire, organelle à la surface des cellules qui fonctionne comme une antenne relais de nombreux signaux essentiels au développement et à l'homéostasie tissulaire.

Les variants pathogènes de *RTTN* sont associés à un syndrome autosomique récessif associant une petite taille, un retard de développement, une microcéphalie avec anomalies de gyration et une épilepsie. Ici, nous rapportons deux cas, celui d'un fœtus présentant une micro-lissencéphalie, et celui d'une patiente présentant un phénotype fortement chevauchant avec le syndrome de Taybi-Linder (TALS/MOPD1, OMIM 210710). Dans les traits caractéristiques de la patiente : un retard de croissance sévère, un retard d'ossification, une microcéphalie avec une pachygyrie et un corps calleux fin, une dysmorphie faciale marquée avec des yeux proéminents et un menton fuyant, des cheveux épars et de l'eczéma. Les deux cas portent le même variant pathogène c.2953A > G du gène *RTTN*, qui affecte un site donneur d'épissage. TALS est une pathologie très rare causée par des mutations récessives dans le gène *RNU4ATAC*, qui est transcrit en un petit ARN nucléaire non-codant, U4atac, composant du spliceosome mineur impliqué dans l'épissage des 850 introns mineurs du génome humain.

Afin d'élucider les causes physiopathologiques du TALS, restées inconnues à ce jour, nous avons choisi d'étudier la mutation *RTTN* dans différents modèles. Tout d'abord, nous avons confirmé que le variant entraîne un défaut d'épissage de *RTTN* comme décrit précédemment, dans les fibroblastes de nos deux patients, et ce sans affecter le niveau d'expression des transcrits. Par la méthode de super-résolution appelée microscopie à expansion, nous avons montré une légère réduction de la localisation de rotatine aux centrioles, accompagnée d'une diminution de leur taille. Enfin, nous avons observé une diminution de la longueur des cils dans les fibroblastes du fœtus seulement, et aucun défaut concernant le désassemblage du cil.

Pour étudier plus spécifiquement les processus de neurogenèse, nous avons introduit par CRISPR-Cas9 la mutation c.2953A > G dans des cellules souches pluripotentes induites (iPSC), et réalisé des différenciations en monocouche de neurones et en organoïdes corticaux. Les données préliminaires montrent de manière surprenante une augmentation de la taille des cils dans les progéniteurs neuronaux mutés pour *RTTN*, ainsi qu'un défaut de différenciation en organoïdes observable dès J32. Nous poursuivrons notre étude par l'analyse morphologique des organoïdes et des processus de ciliogenèse, prolifération, apoptose et migration, qui seront par la suite appliqués aux modèles iPSC mutés *RNU4ATAC* que nous avons générés.

Pièce jointe : Justine_Guguin_Abstract_Assises_Génétique_2022.pdf

P012 : Protocole d'exploration neuroradiologique des patients avec un variant pathogène dans le gène PTEN, basé sur une série de 58 patients

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anna Gerasimenko (1), Cyril Mignot (1), Florence Coulet (2), Olivier Naggara (3), Delphine Héron (4), Alexis Guédon (5), Emmanuel Houdart (6), Mélanie Eyries (2), Patrick Benusiglio (7), Anne Annouk Bisdorff (5)

1. AP-HP Sorbonne Université UF de Génétique Clinique, Centre de Référence Déficiences intellectuelles de causes rares, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France
2. AP-HP Sorbonne Université UF de Génétique Moléculaire, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France
3. Service de Neuroradiologie, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France
4. Génétique Clinique, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France
5. Service de Neuroradiologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France
6. Service de Neuroradiologie, Hôpital Lariboisière, Paris, Allemagne
7. Consultation d'Oncogénétique, UF d'Oncogénétique, Département de Génétique, DMU BioGeM, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : PTEN, PHTS, IRM cérébrale, protocole de surveillance, Cowden

Résumé :

Le syndrome hamartomateux lié au gène *PTEN*, ou PHTS (*PTEN-related Hamartoma Tumor Syndrome*), est un syndrome de prédisposition au cancer dans lequel on décrit diverses anomalies cérébrales : fistules artério-veineuses dures (FAVD), tumeurs cérébelleuses de Lhermitte-Duclos (TLD), malformations d'Arnold-Chiari (MAC) et des anomalies veineuses du développement (AVD). Les FAVD sont rares, leur développement est lent et pauci-symptomatique mais leurs conséquences parfois fatales. Les TLD, dont la fréquence parmi les patients PHTS varie de 9 à 50%, et les MAC, dont la fréquence est comprise entre 12 et 33%, nécessitent parfois des interventions neurochirurgicales. Malgré cela, il n'existe pas de consensus d'exploration ni de suivi par imagerie cérébrale chez ces patients.

Le but de notre étude était de quantifier et de décrire les anomalies cérébrales afin de proposer un protocole d'exploration. Elle a porté sur une série de patients diagnostiqués dans le laboratoire de génétique moléculaire de la Pitié-Salpêtrière dont nous avons relu les IRM cérébrales. Nous avons inclus 58 patients. L'âge moyen était de 15.7 ans [0.6 ; 55.9] au moment du diagnostic avec un sex ratio H/F de 1.9. Les portes d'entrée diagnostiques étaient diverses : oncogénétiques, enquête familiale, trouble du neurodéveloppement/macrocéphalie ou malformation vasculaire. Deux patients avaient une FAVD, suggérant un risque supérieur à celui de la population générale (incidence de 0.3/100 000/an). Alors que les FAVD se manifestent généralement après 50 ans, ces deux patients étaient âgés de 21 et 36 ans. Les patients n'ayant pas tous bénéficié des séquences d'IRM dans le but de visualiser les anomalies vasculaires, ce chiffre est possiblement sous-estimé. Par ailleurs, 10,3 % des patients avaient une AVD dont un symptôme (épilepsie). 63,2% avaient des anomalies non progressives de la substance blanche. La fréquence des TLD était de 12,3 %, celui de MAC de 14,0% et un patient présentait un méningiome, ce qui est en cohérence avec les données de la littérature existante. Il n'y avait ni cavernome ni dysplasie corticale.

Ces observations confirment l'intérêt d'une IRM cérébrale systématique chez les patients porteurs d'un variant pathogène dans le gène *PTEN*. Nous proposons un protocole de surveillance comprenant : 1) une séquence T1 sans injection et 2) FLAIR pour éliminer une MAC, faire le bilan des anomalies de la substance blanche et vérifier l'intégrité du cortex ; 3) une susceptibilité magnétique SWI ou SWAN, ou à défaut une T2*, afin de visualiser les lésions d'allure vasculaire de type cavernome ou AVD ; enfin, la recherche systématique d'une FAVD implique 4) l'acquisition avec injection en 5) ARM dynamique, ainsi qu'une 6) séquence perfusion ASL à la recherche de shunts vasculaires ou d'AVD puis 7) une séquence d'angio-IRM en temps de vol (grand 3D -TOF). Les FAVD étant des lésions qui se développent, une répétition de cet examen est envisageable tous les 5 à 7 ans.

P013 : Des mutations de PQBP1 dérèglent l'expression d'un autre gène de déficience intellectuelle liée à l'X, UPF3B

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

jeremie courraud (1), Camille Engel (1), Nathalie Drouot (1), Angélique Quartier (2), Ursula HOuessou (1), Arthur Sorlin (3), Elise Boucher (4), Lionel Van MAldergem (4), Patrick Edery (5), Massimiliano Rossi (6), Brigitte Gilbert-Dussardier (7), Vera Kalscheuer (8), Jean-Louis Mandel (2), Amélie Piton (2)

1. igbmc, igbmc, Illkirch, France
2. Département de neurogénétique médecine translationnelle, IGBMC, Illkirch, France
3. National Center of Genetics, Luxembourg, National Center of Genetics, Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg
4. Centre de Génétique Humaine, Université de Franche-Comté, Besancon, France
5. , Service de génétique clinique, Lyon, France
6. Service de génétique clinique, Service de génétique clinique, Lyon, France
7. Service de génétique clinique, servuce de génétique médicale, Poitiers, France
8. Max Planck Institute for Molecular GeneticsDepartment Human Molecular Genetics , , Berlin, France

Mots clefs : PQBP1, UPF3B, transcriptome, biomarqueur, faux-sens

Résumé :

Des mutations du gène *PQBP1* (Polyglutamine-binding protein 1) sont responsables d'une forme de déficience intellectuelle (DI) liée à l'X, le syndrome de Renpenning. PQBP1 code une protéine impliquée dans la régulation de l'expression des gènes au niveau transcriptionnel et post-transcriptionnel. Pour étudier les conséquences des mutations dans *PQBP1*, nous avons réalisé des études transcriptomiques dans 1) des lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL) de patients portant des variants pathogènes de *PQBP1* et 2) dans des cellules souches neurales humaines (hNSC) où *PQBP1* a été inactivé (knock-down, KD) avec un siRNA. Ceci a conduit à l'identification d'une centaine de gènes dont l'expression est dérégulée. En particulier, nous avons identifié une augmentation de l'expression d'une isoforme non canonique d'un autre gène de DI lié à l'X, *UPF3B_S*.

UPF3B joue un rôle crucial au cours du développement du cerveau et est un acteur important du système NMD (Nonsense mRNA Mediated Decay). Afin d'étudier le rôle de l'isoforme *UPF3B_S*, actuellement inconnu, nous avons comparé son interactome protéique et celui de l'isoforme *UPF3B_S*. Nous avons confirmé que, si *UPF3B_S* interagit toujours avec les complexes exon-jonction (EJC), elle n'interagit pas avec les autres protéines du NMD (*UPF2* et *UPF1*), ce qui pourrait suggérer en effet dominant négatif de cette isoforme. Cependant, aucune diminution notable du système NMD n'a été observée dans les LCL du patient ou dans les cellules KD pour *PQBP1*. Le rôle d'*UPF3B_S* reste inconnu mais nous avons identifié plusieurs interacteurs protéiques spécifiques à cette isoforme, dont certains impliqués dans la réponse immunitaire.

En parallèle, nous avons utilisé l'augmentation de l'ARNm d'*UPF3B_S* comme marqueur moléculaire pour tester la pathogénicité des variants de signification inconnue identifiés dans *PQBP1* chez des individus avec DI. Nous avons pu confirmer cette augmentation d'expression dans les LCL d'autres patients porteurs de variants pathogènes et mis au point des études de complémentation dans des cellules HeLa en surexprimant l'ADNc de *PQBP1* sauvage ou muté. Ces approches nous ont permis d'étudier l'effet d'une dizaine de variants faux-sens de signification inconnue. Enfin, nous avons validé que cette augmentation pouvait être mise en évidence directement sur un prélèvement sanguin (Paxgene). Nous avons montré que ces trois approches étaient efficaces pour tester l'effet des variants, du moins pour les variants situés sur le côté C-terminal de la protéine, la dernière étant plus compatible avec une pratique diagnostique en milieu hospitalier.

En conclusion, nos travaux, étudiant comment une perte de fonction de *PQBP1* peut affecter l'expression des gènes, et en particulier l'isoforme *UPF3B_S*, nous renseigne sur les mécanismes pathologiques impliqués dans le syndrome de Renpenning mais permet également de proposer un test fonctionnel pour les variants de signification inconnue identifiés dans *PQBP1*.

P014 : Apport des modèles murins à l'étude des troubles du spectre autistique : l'exemple de la souris *Shank3 Δ 11/ Δ 11*

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Elisabeth VERPY (1), Benoît FORGET (1), Fabrice DE CHAUMONT (1), Allain-Thibeault FERHAT (1), Anne BITON (2), Sabrina COQUERAN (1), Florian LASZLO (3), Mickael TANTER (3), Elodie EY (1), Thomas BOURGERON (1)

1. Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, Institut Pasteur, PARIS, France
2. Centre de Bioinformatique, Biostatistique et Biologie Intégrative, Institut Pasteur, PARIS, France
3. Physics for Medicine, ESPCI, Institut Langevin, PARIS, France

Mots clefs : troubles du spectre autistique (TSA), syndrome Phelan-McDermid, SHANK3, modèle murin, striatum

Résumé :

Les troubles du spectre autistique (TSA) concernent 1 à 2% de la population. Ces troubles neurodéveloppementaux sont caractérisés par des altérations de la communication et des interactions sociales, ainsi que des comportements stéréotypés et des intérêts restreints. Plus de 200 gènes sont associés à l'autisme, mais pour chaque gène le nombre de patients est limité (<1% de toutes les formes d'autisme).

Les mutations du gène *SHANK3*, qui code pour une protéine d'échafaudage de la densité post-synaptique des synapses glutamatergiques, concernent 1-2% des patients avec TSA et déficience intellectuelle, notamment les patients atteints du syndrome Phelan-McDermid, généralement porteurs d'une délétion terminale de la région 22q13.3. Les autres symptômes de ce syndrome sont une hypotonie néonatale, une absence ou un retard d'acquisition du langage, une épilepsie dans 60% des cas.

Nous avons entrepris une caractérisation multi-échelle de la souris mutante *Shank3 Δ 11/ Δ 11* dépourvue des isoformes majeures de SHANK3. Cette caractérisation comprend (i) une étude longitudinale (de 3 à 12 mois) du comportement des animaux, (ii) des analyses moléculaires à grande échelle (transcriptome et protéome de différentes régions du cerveau), (iii) l'étude de l'expression de gènes/protéines d'intérêt par RT-PCR quantitative et immunomarquage sur coupes de cerveau et (iv) de l'imagerie cérébrale fonctionnelle. Durant ce projet, nous avons développé deux outils innovants : le Live Mouse Tracker (LMT) qui permet d'analyser automatiquement le comportement d'un groupe d'animaux et un système automatique d'analyse des vocalisations ultrasoniques (USV) émises par les souris. Pour identifier les anomalies d'activation et de connectivité cérébrale chez la souris *Shank3 Δ 11/ Δ 11* nous utilisons l'imagerie fonctionnelle par ultrasons (fUS) sur la souris éveillée avec présentation éventuelle de stimuli sociaux.

L'analyse comportementale a mis en évidence une diminution des comportements exploratoires, une augmentation des interactions socio-sexuelles et des comportements stéréotypés (auto-toilettage excessif qui peut induire des blessures graves) chez la souris *Shank3 Δ 11/ Δ 11*. L'analyse transcriptomique, réalisée sur le cortex, l'hippocampe, le striatum et le cervelet, a pointé le striatum comme région particulièrement impactée par le déficit en SHANK3. Le taux d'expression de certains gènes (*Gad2*, *Gnal* et *Cnr1*) exprimés différenciellement dans le striatum des souris *Shank3 Δ 11/ Δ 11* et *Shank3^{+/+}* est corrélé au degré d'auto-toilettage. Enfin, le profil d'expression dans le striatum de la glutamate décarboxylase 65, codée par *Gad2*, suggère un défaut de compartimentation du striatum chez la souris *Shank3 Δ 11/ Δ 11*.

L'ensemble de ces études devrait nous permettre de mieux comprendre les mécanismes à l'origine des TSA avec altérations du gène *SHANK3* et de proposer et tester de nouveaux traitements pharmacologiques.

Pièce jointe : Assises2022Verpy.docx

P015 : ACPA et épilepsie : où en est-on à l'ère du séquençage à haut-débit ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sarah Baer (1, 2), Audrey Schalk (3), Marguerite Miguet (4), Elise Schaefer (5), Salima El Chehadeh (5), Emmanuelle Ginglinger (4), Anne De Saint Martin (1), Marie-Thérèse Abi Wardé (1), Vincent Laugel (1, 6), Hirsch Edouard (7), Bénédicte Gérard (3), Amélie Piton (3, 2), Sophie Scheidecker (3)

1. Service de Pédiatrie Spécialisée et Générale, Unité de Neurologie Pédiatrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Génétique et physiopathologie de maladies neurodéveloppementales et épileptogènes, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch, France, Illkirch, France
3. Laboratoires de Diagnostic Génétique, IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Service de Génétique Médicale, Hôpital Emile Muller, Mulhouse, France
5. Service de Génétique Médicale, IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Laboratoire de Génétique médicale, INSERM U1112, IGMA, CRBS, Faculté de médecine de Strasbourg, Strasbourg, France
7. Service d'Epileptologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Résumé :

Le taux de diagnostic génétique dans l'épilepsie est en constante augmentation grâce à l'amélioration des techniques et aux meilleures connaissances des interactions neurobiologiques impliquées. L'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) fait partie des examens réalisés lors du parcours diagnostique d'un nombre important de patients épileptiques avec une rentabilité variable. Nous nous sommes intéressés à la place et aux indications de l'ACPA dans les épilepsies à l'aube des avancées génomiques actuelles.

Cette étude porte sur la cohorte de patients ayant eu une ACPA prescrite avec la notion d'épilepsie. Sur le plan clinique, nous avons considéré comme épileptiques les enfants qui présentaient des crises d'épilepsie avec un traitement antiépileptique quel qu'en soit la durée.

Sur la période de 2015 à 2019, 2325 ACPA ont été réalisées dans notre laboratoire, dont 239 comportaient le terme « épilepsie » dans l'indication. Nous avons exclu 23 patients pour lesquels le diagnostic d'épilepsie n'a pas été confirmé par la suite (pas de traitement antiépileptique) (n=216).

Nous avons détecté chez 26 patients des variations du nombre de copie (CNV) pathogènes: 19 patients porteurs d'un syndrome microdélétionnel ou duplicationnel décrit avec épilepsie mais n'incluant pas tous des gènes connus comme étant impliqués dans l'épilepsie (délétions 1p36, 1q44, 2p11.2p12, 2p22, 5q14.3, 10q, 17q11.2, 20q13.33, 22q13, Xq22, monosomie X et duplications 7q11.23, 9p, 10q, 17p13.3, 19p13.3, Xp11.2, triple X), 3 CNV comportant des gènes responsables de troubles du neurodéveloppement (TND) (*TCF4*, *STXBPI1*, *MEF2C*), 4 CNV ne semblent pas expliquer l'épilepsie (2 cas de syndromes de Klinefelter, 1 translocation déséquilibrée entre les chromosomes X et Y et 1 délétion *PMP22*). De plus, nous avons détectés 6 CNV de pénétrance incomplète et d'expressivité variable (PIEV) aux TND pouvant contribuer à une épilepsie (2,8%). Le rendement diagnostique de l'ACPA pour l'épilepsie est donc de 12,5% dans notre étude.

Au total, parmi les 28 patients porteurs de CNV pathogènes expliquant le phénotype (22 patients) ou PIEV (6 patients), 96% (26/27) présentaient une déficience intellectuelle associée (10 légères, 10 modérées et 6 sévères), 50% (8/15) présentaient une micro ou macrocéphalie, 74% (14/19) avaient une IRM anormale et 57% (16/28) présentaient une dysmorphie. Deux patients présentaient une épilepsie décrite comme « isolée ». Sur le plan des syndromes épileptiques, l'épilepsie semble être plus fréquemment de type focale ou au second plan par rapport à la déficience intellectuelle.

Le rendement de 12,5% de l'ACPA dans l'épilepsie est similaire à celui rapporté dans la littérature, avec une majorité de patients présentant une épilepsie syndromique. Le séquençage du génome en routine permettra vraisemblablement de remplacer l'ACPA dans cette indication, qui garde actuellement toute sa place en complément du séquençage à haut débit (ciblé ou exome).

Pièce jointe : 28420-98843-Abstract_ACPA_épilepsie_Assises_es_sos (1).docx

P016 : Biallelic variants in TRAPPC10 cause a microcephalic TRAPPopathy disorder in humans and mice

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lettie Rawlins (1), Binnaz Yalcin (2)

1. RILD Wellcome Wolfson Medical Research Centre, RD&E (Wonford) NHS Foundation Trust, University of Exeter Medical School, Exeter, Royaume-Uni
2. Genetics of Developmental Disorders Laboratory, University of Bourgogne Franche-Comté, Inserm UMR1231, Dijon, France

Résumé :

The evolutionarily conserved transport protein particle (TRAPP) complexes (TRAPP II and III) perform fundamental roles in subcellular trafficking pathways. Here we identified biallelic sequence alterations in TRAPPC10, a component of the TRAPP II complex, in individuals with a severe microcephalic neurodevelopmental disorder. Molecular studies revealed a weakened interaction between mutant TRAPPC10 and its putative adaptor protein TRAPPC2L. Studies of patient lymphoblastoid cells revealed an absence of TRAPPC10 alongside a concomitant absence of TRAPPC9, another key TRAPP II complex component associated with a clinically overlapping neurodevelopmental disorder. The TRAPPC9/10 reduction phenotype was recapitulated in TRAPPC10^{-/-} knockout cells, which also displayed a membrane trafficking defect. Notably, both the reduction in TRAPPC9 levels and the trafficking defect in these cells could be rescued by wild type but not mutant TRAPPC10 gene constructs. Moreover, studies of *Trappc10*^{-/-} knockout mice revealed neuroanatomical brain defects and microcephaly, paralleling findings seen in the human condition as well as in a *Trappc9*^{-/-} mouse model. Together these studies confirm TRAPPC10 gene mutation as a cause of human disease and define TRAPP-mediated pathomolecular outcomes of importance to TRAPPC9 and TRAPPC10 mediated neurodevelopmental disorders in humans and mice.

Pièce jointe : TRAPPC10.docx

P017 : Identification de biomarqueurs complémentaires des troubles sensoriels visuels des sujets avec syndrome de l'X fragile (FXS).

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Fabien LESNE (1), Olivier PERCHE (2), Dominique BONNEAU (3), Sylvie ODENT (4), Alain PATAT (5), Susanne RAAB (6), Roy TWYMAN (7), Robert H RING (8), Sylvain BRIAULT (9)

1. , Kaerus bioscience, ORLEANS, France
2. Génétique, Centre Hospitalier régional , ORLEANS, France
3. Génétique, CHU Angers, Angers, France
4. Génétique, CHU Rennes, Rennes, France
5. , Kaerus bioscience, Rennes, France
6. , Kaerusbioscience, Genève, Suisse
7. , Amron Neuroscience, DARBY, Etats-Unis
8. , Kaerusbioscience, LONDRES, Royaume-Uni
9. Génétique, Centre Hospitalier Régional - CNRS, ORLEANS, France

Mots clefs : X fragile, Vision, Marqueurs cliniques

Résumé :

La vision, considérée comme le sens le plus complexe, le plus développé et le plus important, semble particulièrement affectée chez les patients FXS. Des preuves relient également directement les anomalies sensorielles à l'expression clinique des troubles du comportement chez les personnes atteintes de FXS.

En utilisant l'électrorétinographie (ERG) et la sensibilité au contraste (CS), nous avons précédemment décrit la présence de déficits sensoriels dans le système visuel du modèle de souris Fmr1-/y (Ros-signal et al, 2014 ; Perche et al, 2018 ; Felgerolle et al, 2019). La présente étude rapporte une approche similaire dans une cohorte de garçons avec FXS (n=20, 18-45 ans) et de témoins appariés en âge (n=20, 18-45 ans). L'enregistrement des données a été réalisé avec succès pour l'ERG et le CS chez la plupart des individus. Des anomalies de l'ERG et CS similaires à celles observées chez le modèle souris Fmr1-/y ont été caractérisées chez les sujets avec FXS.

Notre étude montre la pertinence d'utiliser l'ERG et CS pour évaluer le système visuel dans le FXS. La similitude du phénotype humain et du modèle souris valide l'utilisation de ce modèle animal pour l'étude préclinique du déficit sensoriel visuel chez l'homme.

Enfin, en objectivant un phénotype électrophysiologique (ERG) associé à un phénotype fonctionnel, notre étude suggère la possibilité d'utiliser l'ERG et la CS (ERG-CS) comme biomarqueurs complémentaires pour caractériser les anomalies sensorielles visuelles observées dans le FXS (Perche et al, in press).

Bibliographie :

Rossignol R et al. Visual sensorial impairments in neurodevelopmental disorders: evidence for a retinal phenotype in Fragile X Syndrome. PLoS One. 2014;9(8):e105996

Perche O et al. Early Retinal Defects in Fmr1-/y Mice: Toward a Critical Role of Visual Dys-Sensitivity in the Fragile X Syndrome Phenotype? Front Cell Neurosci. 2018;12:96

Felgerolle C et al. Visual Behavior Impairments as an Aberrant Sensory Processing in the Mouse Model of Fragile X Syndrome. Front Behav Neurosci. 2019;13:228

Perche et al. Electroretinography and contrast sensitivity, complementary translational biomarkers of sensory deficits in the visual system of individuals with Fragile X Syndrome. J Neurodev Disord. 2021; in press.

Pièce jointe : Lesne et al_resume_assises2022 (2).docx

P018 : Huit nouveaux cas de patientes présentant un variant pathogène de novo dans le gène ARX et revue de la littérature du phénotype des femmes hétérozygotes.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mathilde GRAS (1, 2), Solveig HEIDE (1, 2), Cyril MIGNOT (1, 2), Sandra WHALEN (1, 3), Boris KEREN (1, 4), Anna JANSEN (5), Kathelijn KEYMOLEN (6), Katrien STOUFFS (7), Mélanie JENNESSON (8), Céline POIRSIER (9), Gaetan LESCA (10, 11), Mathieu MILH (12), Perrine CHARLES (1, 2), Delphine HERON (1, 2)

1. Paris, APHP Sorbonne Université, PARIS, France
2. Paris, UF de Génétique Clinique, Centre de Référence Déficiences intellectuelles de causes rares, Hôpital La Pitié Salpêtrière et Trousseau, PARIS, France
3. Paris, UF de Génétique Clinique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Hôpital Armand Trousseau, PARIS, France
4. Paris, Département de génétique, Hôpital La Pitié Salpêtrière, PARIS, France
5. , UZ Brussel, Unité de neurologie pédiatrique, Département de Pédiatrie, BRUXELLES, Belgique
6. , Universitair Ziekenhuis, Centre for medical genetics, BRUXELLES, Belgique
7. , Center for Medical Genetics/Research Center for Reproduction and Genetics, University Hospital Brussels, Free University of Brussels, BRUXELLES, Belgique
8. Service de pédiatrie, CHU de Reims, American Memorial Hospital, REIMS, France
9. Département de génétique, CHU de Reims, REIMS, France
10. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, LYON, France
11. , Université Claude Bernard Lyon 1, GENDEV Team, CRNL, CNRS UMR 5292, INSERM U1028, LYON, France
12. Service de neuropédiatrie, Hôpital Timone Enfants, MARSEILLE, France

Mots clefs : ARX; Aristaless-related homeobox; encéphalopathie épileptique; déficience intellectuelle; corps calleux

Résumé :

Le facteur de transcription ARX (Aristaless-Related Homeobox) joue un rôle fondamental dans le développement cérébral. Le phénotype des hommes hémizygotés porteurs de variants pathogènes dans ce gène est bien connu : tous présentent une déficience intellectuelle (DI) et/ou une encéphalopathie épileptique, associée ou non à des malformations cérébrales (anomalies du corps calleux, troubles de la gyration). Les femmes hétérozygotes sont asymptomatiques dans la grande majorité des cas. Cependant, dans les formes familiales, certaines femmes conductrices ont été rapportées avec une DI et/ou une agénésie du corps calleux (ACC). De plus, 7 cas sporadiques de patientes avec des troubles du neuro-développement ont été rapportés dans la littérature avec un variant pathogène de novo du gène ARX.

Afin de préciser le phénotype des femmes présentant une mutation pathogène du gène ARX (à l'exclusion des expansions des chaînes polyA), nous avons collecté les données cliniques et génétiques de 8 nouvelles patientes dont le variant ARX est survenu de novo, et avons fait une revue de la littérature des 63 cas féminins déjà rapportés (56 cas familiaux et 7 cas de novo).

Parmi ces 8 patientes, 5/8 (62,5%) présentaient une encéphalopathie épileptique, tandis que les 3 autres avaient une déficience intellectuelle et/ou une épilepsie. Toutes présentaient une ACC.

Ces résultats sont comparables aux 7 patientes de la littérature porteuses de variants ARX de survenue de novo, dont 6/7 présentent une encéphalopathie épileptique. Une seule a simplement des difficultés d'apprentissage. Une imagerie est disponible pour 6 des 7 patientes et 4/6 présentent une ACC.

Concernant les cas familiaux rapportés dans la littérature, 41/56 (73%) femmes sont asymptomatiques, parmi lesquelles 33% ont une ACC isolée. 12/56 (21%) présentent une déficience intellectuelle, associée à une épilepsie dans 54,5 % des cas et /ou une ACC dans 80% des cas. 3 cas sur les 56 (5,4%) présentent une encéphalopathie épileptique sévère.

Les variants pathogènes des cas survenus de novo sont des faux-sens localisés dans l'homéodomaine, ou des variants tronquants, ce qui est également le cas pour les cas familiaux les plus sévères.

Cette étude permet (i) de confirmer l'existence d'un phénotype sévère d'encéphalopathie épileptique chez les femmes porteuses d'un variant pathogène du gène ARX, (ii) de préciser la fréquence de la DI chez les femmes conductrices (iii) et de souligner l'importance de l'étude de ce gène devant une ACC, associée ou non à des troubles du neuro-développement.

Pièce jointe : Soumission abstract assises de génétique.docx

P019 : La signature épigénétique d'ATRX permet de conclure sur le pathogénicité des variants de signification inconnue et d'élargir le spectre clinique : à propos de 4 familles.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alexandre Astier (1), Svetlana Gorokhova (1), Solveig Heide (2), Francisco Martinez (3), Sabine Sigaudy (1), Catherine Badens (1), Florence Riccardi (4)

1. Département de Génétique Médicale, CHU Timone Enfants, AP-HM, Marseille, France
2. UF de Génétique Clinique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France
3. Unidad de Genética, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valence, Espagne
4. Département de Génétique Médicale, Hôpital Sainte Musse, CHITS, Toulon, France

Mots clefs : syndrome ATR-X, ATRX, épi-signature, signature épigénétique, méthylation, DI, conseil génétique

Résumé :

Le syndrome ATR-X (Alpha-thalassémie-déficience intellectuelle liée à l'X, OMIM #301040) est caractérisé par l'association d'une déficience intellectuelle (DI) sévère, des traits morphologiques reconnaissables, un trait alpha-thalassémique et des anomalies génitales. Par la suite, il a été montré que le trait alpha-thalassémique n'était pas toujours présent et que la DI pouvait être modérée. Ce syndrome est causé par des variants pathogènes dans le gène ATRX, localisé sur le chromosome X et la protéine ATRX est impliquée dans le remodelage chromatinien. Les variants pathogènes d'ATRX provoquent des changements dans la méthylation de l'ADN mais les mécanismes biologiques ne sont complètement élucidés. Récemment, l'équipe du Dr. Sadikovic a montré que le syndrome ATR-X possède une signature épigénétique. Nous avons utilisé cette nouvelle approche dans 4 familles indépendantes pour lesquelles nous suspicions une hérédité liée au chromosome X.

Nous présentons les données cliniques et moléculaires de 7 patients de sexe masculin, suivis de longue date dans notre centre, pour lesquels 4 variants faux-sens dans le gène ATRX ont été identifiés. Du fait du manque de données moléculaires et de l'absence des caractéristiques typiques du syndrome ATR-X, le diagnostic n'avait initialement pas été retenu par notre équipe clinico-biologique et les variants avaient été classés de signification incertaine (VSI). Récemment, nous avons relancé les analyses dans le but d'obtenir un conseil génétique précis pour les sœurs des patients.

Nous avons repris l'ensemble des données médicales des patients et de leur famille. Les analyses génétiques ont été complétées par le séquençage à haut débit de panel de gènes impliqués dans la DI ou d'exome. L'analyse de la signature épigénétique d'ATRX a été réalisée. Nous avons ainsi pu poser de façon certaine le diagnostic de syndrome ATR-X dans 3 familles. Pour la quatrième famille, un autre diagnostic a pu être identifié.

Ce travail démontre l'intérêt de l'utilisation de la signature épigénétique en pratique courante et son utilité chez les patients avec un tableau clinique moins évocateur. La description méticuleuse des patients et leur suivi à long terme permet d'élargir le spectre clinique associé au syndrome ATR-X.

P020 : Troubles du neurodéveloppement et pathologies monogéniques : arguments en faveur d'une pénétrance incomplète

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Servane de Masfrand (1), Bertrand Isidor (2), Wallid Deb (3), Mathilde Nizon (2), Benjamin Cogne (3), Stéphane Bezieau (3), Laurent Pasquier (4), Christele Dubourg (5), François Lecoquierre (6), Alice Goldenberg (7), Gaël Nicolas (6), Pascale Saugier-veber (6), Amélie Piton (8), Gwenael Le Guyader (9), Laurence Faivre (10), Juliette Piard (11), Maud Favier (11)

1. , , Nantes, France
2. Génétique clinique, CHU de Nantes, Nantes, France
3. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Nantes, Nantes, France
4. Génétique clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
5. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Rennes, Rennes, France
6. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Rouen, Rouen, France
7. Génétique clinique, CHU de Rouen, Rouen, France
8. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France
9. Génétique clinique, CHU de Poitiers, Poitiers, France
10. Génétique médicale, CHU de Dijon, Dijon, France
11. Génétique médicale, CHU de Besançon, Besançon, France

Mots clefs : Troubles du neurodéveloppement, pénétrance incomplète, pathologies monogéniques

Résumé :

Hypothèse : La notion de pénétrance incomplète est très classique pour la plupart des pathologies monogéniques. Néanmoins en ce qui concerne les troubles du neurodéveloppement, l'interprétation se fonde le plus souvent sur le paradigme d'une pénétrance complète.

Méthode : Nous avons étudié 11 observations de patients atteints de pathologies monogéniques en lien avec un SNV probablement pathogène ou pathogène (classe 4 ou 5) hérité d'un parent pauci ou asymptomatique.

Quand cela était possible la ségrégation était poursuivie dans la famille chez les grand-parents.

Résultat : Nous avons identifié 11 variants dans 10 gènes (*CAMTA1*, *MBD5*, *NDUFB11*, *KMT2E*, *KMT2C*, *KIF11*, *ZMIZ1*, *CUL3*, *MN1*, *MED13*). Quand cela était possible la ségrégation était poursuivie dans la famille. Les 11 variants sont responsables d'une perte de fonction (1 variant d'épissage, 3 non-sens et 7 variants tronquants). Quatre fois nous avons pu prouver que le variant est survenu de novo chez le parent porteur sain.

Conclusion: La pénétrance incomplète existe dans les pathologies du neurodéveloppement. Il s'agit d'une problématique assez fréquente.

Nous évoquons également les problématiques nouvelles qui en découlent dans des domaines tels que l'interprétation des variants, l'enquête familiale nécessaire, le conseil génétique, le diagnostic prénatal. Reste à identifier les mécanismes moléculaires permettant d'expliquer cette pénétrance incomplète.

Pièce jointe : Abstract Assises 2022.pdf

P021 : Nouvelles variations structurelles responsables de la maladie de Charcot-Marie-Tooth : Les deux premières grandes délétions de KIF5A détectées par le logiciel CovCopCan

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ioanna Pyromali (1), Alexandre Perani (2), Angélique Nizou (1), Nesrine Benslimane (1), Paco Derouault (3), Sylvie Bourthoumieu (4), Mélanie Fradin (5), Guilhem Sole (6), Fanny Duval (6), Constantin Gomes (7), Frédéric Favreau (1, 2), Franck Sturtz (1, 2), Corinne Magdelaine (2), Anne-Sophie Lia (1, 2)

1. EA6309, MMNP, University of Limoges, Limoges, France
2. Service de Biochimie et de Génétique Moléculaire, CHU Limoges, Limoges, France
3. Service de Bioinformatique, CHU Limoges, Limoges, France
4. Service de Cytogénétique, Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHU Limoges, Limoges, France
5. Service de Génétique, CHU Rennes, Rennes, France
6. Département de Neurologie, CHU Bordeaux GH Pellegrin, Bordeaux, France
7. Département de Neurologie, Hôpital Pontchaillou, Rennes, France

Mots clefs : Variations Structurelles, Charcot-Marie-Tooth, KIF5A, NGS, CovCopCan

Résumé :

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la neuropathie périphérique héréditaire la plus fréquente résultante de lésions des nerfs moteurs et sensoriels. *PMP22* a été le premier gène décrit comme étant impliqué dans la CMT via une variation structurelle (SV ; Structural Variation) de type duplication, expliquant environ 15% des cas globaux de CMT dans notre cohorte. À ce jour, plus de 90 gènes sont connus pour être impliqués dans la CMT, sur lesquels principalement des variants ponctuels (SNV ; Single Nucleotide Variants) et des courts insertions ou délétions ont été décrits, tandis que les SVs sont souvent sous-diagnostiqués. Dans notre étude, nous avons utilisé du NGS ciblé et l'outil bioinformatique CovCopCan pour analyser les données NGS de deux familles non apparentées présentant des symptômes de CMT associés à un syndrome pyramidal. Nous avons alors découvert deux grands SVs dans le gène *KIF5A*, un gène associé à des formes axonales de CMT (CMT2), dans lequel aucun SV n'a encore été décrit. Dans la première famille, le patient présentait une large délétion de 12 kb dans *KIF5A* incluant les exons 2-15. Dans la seconde famille, deux cas présentaient une large délétion de 3 kb dans *KIF5A* incluant les exons 24-28. De plus, l'analyse bioinformatique de la séquence de la région du point de cassure a révélé que le mécanisme de NAHR (Non-Allelic-Homologous-Recombination), similaire à celui impliqué dans la duplication du *PMP22*, pourrait être responsable de l'un de ces SVs de *KIF5A* et pourrait potentiellement être présent chez plusieurs autres patients. Cette étude établit un nouveau concept de mécanisme impliqué dans les maladies neurologiques, puisque de grandes délétions de *KIF5A* peuvent causer le CMT2. En outre, nous soulignons l'importance d'analyser non seulement les SNVs mais aussi les SVs lors du diagnostic des neuropathies, car elles pourraient être impliquées dans les neuropathies périphériques plus fréquemment que suspecté actuellement.

P022 : CANVAS : retour sur deux années de diagnostic moléculaire du gène RFC1 au CHU de Montpellier

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Lise LARRIEU (1), Mehdi BENKIRANE (1, 2), Morgane POINTAUX (3), Guillaume TAIEB (4), Cecilia MARELLI (4), Raul JUNTAS MORALES (4), Ioana ION (5), Chloé GREGOIRE (6), Bertrand ISIDOR (7), Michel KOENIG (3, 2), Marie-Claire VINCENT (8, 9)

1. Laboratoire de génétique moléculaire, Institut Universitaire de Recherche Clinique, CHU Montpellier, France, Montpellier, France
2. PhyMedExp UMR9214 CNRS-UM U1046 INSERM, Institut Universitaire de Recherche Clinique, Montpellier, France, Montpellier, France
3. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Institut Universitaire de Recherche Clinique, CHU Montpellier, France, Montpellier, France
4. Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, France, Montpellier, France
5. Service de Neurologie, Hôpital Carémieu Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes, Nîmes, France
6. Service de Neurologie, Hôpital Pellegrin CHU de Bordeaux, BORDEAUX, France
7. Service de Génétique Médicale, Hôpital Mère Enfant, CHU Nantes, NANTES, France
8. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Institut Universitaire de Recherche Clinique, CHU Montpellier, 34093 Montpellier, Montpellier, France
9. PhyMedExp UMR9214 CNRS-UM U1046 INSERM, Institut Universitaire de Recherche Clinique, 34093 Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : Diagnostic, Génétique moléculaire, Ataxie cérébelleuse, Aréflexie vestibulaire, Neuropathie sensitive, CANVAS, RFC1

Résumé :

Contexte :

Le syndrome de CANVAS (**C**erebellar **A**taxia, **N**europathy, **V**estibular **A**reflexia **S**ndrome) est une maladie autosomique récessive rare d'apparition tardive, caractérisée par une atteinte cérébelleuse lentement progressive (démarche ataxique, nystagmus, dysarthrie), une atteinte vestibulaire bilatérale, une neuropathie sensitive axonale ainsi qu'un syndrome dysautonomique. La présence d'une toux chronique antérieure à l'apparition du tableau neurologique est fréquente. La prévalence de ce syndrome serait de 1 sur 20 000 dans la population caucasienne soit plus fréquent que l'ataxie de Friedreich.

Récemment, une expansion bi-allélique d'un pentanucléotide (AAGGG) dans l'intron 2 du gène *RFC1* a été identifiée comme la cause moléculaire de ce syndrome (Cortese et al. Nature Genetics 2019).

Méthode :

Nous rapportons le bilan de 2 ans de diagnostic moléculaire du syndrome de CANVAS par analyse des expansions *RFC1* par RP-PCR et PCR longue, chez 130 familles (120 cas sporadiques et 10 cas familiaux) présentant une ataxie d'apparition tardive.

Résultats :

Au sein de notre cohorte, nous avons pu identifier une expansion pathologique du pentanucléotidique AAGGG dans le gène *RFC1* chez 50% des cas index à l'état homozygote et chez 9% à l'état hétérozygote.

Des profils de PCR longue atypiques ont parfois été identifiés chez certains de ces patients. Le séquençage Sanger des allèles a permis de mettre en évidence des expansions complexes non-décrites à ce jour et dont la signification est inconnue.

Nous constatons une forte hétérogénéité clinique chez nos patients présentant l'expansion pathogène à l'état bi-allélique (AAGGG) :

- 25% avec un syndrome de CANVAS (triade : Ataxie, Neuropathie, Vestibulopathie dont 5% présentent un phénotype plus complet : triade + toux chronique + dysautonomie).

- 48% au moins 2 signes (Ataxie + Neuropathie ou Neuropathie + Areflexie Vestibulaire)

- 27% 1 seul signe (majoritairement la Neuropathie).

Nous notons que la neuropathie sensitive est quasi constante (99%) et que la toux chronique est retrouvée chez 58 % des patients porteurs de l'expansion à l'état homozygote.

Nous ne disposons pas toujours des résultats des investigations cliniques (IRM et EMG) ce qui explique peut-être des phénotypes incomplets.

Conclusion :

Notre étude permet de confirmer la forte implication du gène *RFC1* dans les ataxies d'apparition tardive associées à une neuropathie sensitive. L'absence de neuropathie sensitive rend le diagnostic de CANVAS peu probable, justifiant la nécessité d'une bonne caractérisation clinique de l'atteinte neurologique afin d'optimiser le criblage génétique. A l'heure du séquençage haut-débit systématisé, il apparaît justifié d'exclure une expansion bi-allélique du gène *RFC1* avant toute étude génomique (recommandations du PFMG2025), au vue la grande proportion de CANVAS identifiée sur le plan moléculaire au sein de notre cohorte.

Pièce jointe : 210923_CANVAS-assises-Rennes-2022-V3-MB_MCV-LL-final.docx

P023 : Délimitation du phénotype épileptique et neurodéveloppemental des patients porteurs de variants constitutionnels pathogènes du gène *RORB*

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Zeynep Gokce-Samar (1), Annalisa Vetro (2), Julitta De Bellescize (3), Damien Sanlaville (4), Tiziana Pisano (2), Christian Korff (5), Joël Fluss (5), Carla Marini (6), Blanca Mercedes Alvarez (7), Nicolas Chatron (8), Sanmati Cuddapah (9), François Lecoquierre (10), Anne-Marie Guerrot (10), Axel Lebas (11), Hervé Testard (12), Katherine Helbig (13), Alexis Arzimanoglou (14), Audrey Labalme (15), Anna Ruiz (16), Adeline Ngoh (17), Manju Kurian (17), Pascal Joset (18), Katharina Steindl (18), Noemie Penaud (19), Georgia Ramantani (20), Martin Krenn (21), Lucia Gerstl (22), Silvia Vieker (23), Dana Craiu (24), Manuela Pendziwiat (25), Chad Haldeman-Englert (26), Ilya Kanivets (27), Irina Romanova (28), Deepa Rajan (29), Jill Anne Mokry (30), Au Margaret (31), Elisabetta Cesaroni (32), Pia Zacher (33), Sonja Neuser (33), Maximilian Radtke (33), Sigrid Tinschert (33), Ines Mohnke (34), Tobias Bartolomaeus (35), Konrad Platzner (33), Chiara Kloeckner (33), Rami Abou Jamra (33), Ingo Helbig (36), Julien Courchet (19), Sébastien Küry (37), Renzo Guerrini (2), Gaetan Lesca (38)

1. Epileptologie, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
2. Neuroscience department, Meyer hospital children, Florence, Italie
3. Epilepsie, sommeil, explorations fonctionnelles pédiatriques, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
4. Service de Génétique, Groupement hospitalier Est, Hôpitaux de Lyon, Bron, France
5. Neuropédiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse
6. Neuropédiatrie, Ospedali Riuniti, Ancona, Italie
7. Neurologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France
8. Génétique Médicale, Hospices Civils de Lyon, BRON, France
9. Genetic Department, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Etats-Unis
10. Génétique Médicale, CHU de Rouen, Rouen, France
11. Neuropédiatrie, CHU de Rouen, Rouen, France
12. Neuropédiatrie, CH Alpes Léman, Annemasse, France
13. Neurologie, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Etats-Unis
14. Service épilepsie, sommeil, explorations fonctionnelles neurologiques, Groupement Hospitalier Est, Hôpitaux de Lyon, Bron, France
15. Génétique Médicale, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
16. Barcelona Children's Hospital, University of Barcelona, Barcelona, Espagne
17. Institute of Child Health , University College London, London, Royaume-Uni
18. Institute of Medical Genetics, University of Zürich, Zürich, Suisse
19. Institut NeuroMyogène, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
20. Neuropediatrics, University Children's Hospital, Zürich, Suisse
21. Department of Neurology, , Medical University of Vienna, Vienna, Autriche
22. Department of Pediatric Neurology , Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Allemagne
23. EPIDO, Dortmund, Dortmund, Allemagne
24. Pediatric Neurology Clinic, Al Obregia Hospital, Bucharest, Roumanie
25. Department of Neurology, UKSH, Campus Kiel, Kiel, Allemagne
26. Medical Genetics, Mission Fullerton , Asheville, Etats-Unis
27. Neurologie, Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Moscow, Russie
28. Medical Genetics, Kazan State University, Kazan, Russie
29. Pediatric neurology, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburg, Etats-Unis
30. Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Etats-Unis
31. Division of Clinical Genetics and Dysmorphology, Cedars-Sinai Medical Center , Los Angeles, Etats-Unis
32. Neurologie, Ospedali Riuniti, Ancone, Italie
33. Institute of Human Genetics, University Hospitals Leipzig, Leipzig, Allemagne
34. Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, An der Wurzel, Berlin, Allemagne
35. Institute of Human Genetics, University Hospitals Leipzig, Leipzig, Allemagne
36. Neuropédiatrie, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Etats-Unis
37. Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
38. Service de Génétique, Groupement Hospitalier Est, Hôpitaux de Lyon, Bron, France

Mots clefs : *RORB*, épilepsie, absence, boucle thalamo-corticale

Résumé :

Contexte : *RORB* code pour un facteur de transcription dont le ligand est inconnu. Son expression est limitée au système nerveux central. Des études menées sur des modèles murins ont montré l'importance du gène *RORB* dans le système nerveux. Les premiers patients décrits présentaient une microdélétion 9q21.13 comprenant *RORB* avec un tableau clinique associant un retard du développement et une épilepsie fréquente. Deux autres publications ont rapporté des patients porteurs d'autres types de variants pathogènes du gène *RORB* avec une description du phénotype incluant une déficience intellectuelle et une épilepsie comme trait commun. Notre objectif est de délimiter le type de crises, les syndromes épileptiques et le profil neurocognitif d'une cohorte de patients porteurs de variants de *RORB*.

Méthodes : Un appel à collaboration internationale nous a permis d'analyser les phénotypes détaillés (description des crises, EEG, IRM) et les génotypes de 30 patients.

Résultats : 30 patients ont été inclus (15 patients masculins, âge médian : 9,5 ans (1an-21 ans)). Les différents variants de *RORB* comprenaient 4 microdélétions, 9 variants non-sens (frameshift and nonsense), 2 variants d'épissage, 2 variants délétions dans la trame (inframe) et 10 variants faux-sens. Les variants de *RORB* étaient de novo chez 15 patients (50%) et étaient hérités chez 9 patients (par la mère pour 4 patients et par le père pour 5 patients). Le mode de transmission était inconnu pour 6 patients.

Des crises d'épilepsie ont été rapportées chez 26/30 (87%) patients, avec un âge médian au début de l'épilepsie de 3 ans (4 mois-12 ans). Le syndrome épileptique le plus fréquent était l'épilepsie-absence, incluant l'épilepsie absence de l'enfant (n=6), l'épilepsie absence de l'adolescent (n=1), l'épilepsie absence à début précoce (n=4), l'épilepsie absences avec myoclonies (n=3), les myoclonies palpébrales avec absence (n=4). Un patient présentait une épilepsie myoclonique, deux autres patients avaient une épilepsie focale, et un dernier seulement de rares crises fébriles. Trois individus présentaient une épilepsie généralisée combinant plusieurs types de crises dont des crises toniques, et un patient présentait des pointes-ondes continues du sommeil. Une déficience intellectuelle a été décrite chez 25 des 30 patients (83%), étant légère chez 13 patients, modérée chez 10 patients, et sévère chez 2 patients.

Conclusion : Le phénotype des patients porteurs du variant *RORB* est caractérisé par des syndromes épileptiques généralisés, avec comme principale type de crises des absences, associé à une déficience intellectuelle légère à modérée. Étant donné le niveau d'expression élevé de *RORB* dans les réseaux thalamo-corticaux, les variants pathogènes de *RORB* pourraient altérer les états oscillatoires, favorisant la survenue des absences. Des études fonctionnels sont en cours pour tester les conséquences de certains variants dans des neurones en culture.

P024 : Expansion phénotypique des variants bialléliques de PRRT2, de l'épilepsie néonatale pharmacorésistante aux mouvements anormaux paroxystiques : une étude de cohorte française.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Quentin Thomas (1, 2), Agathe Roubertie (3), Delphine Héron (4), Antonio Vitobello (2, 5), Frédéric Tran-Mau-Them (2, 5), Florence Dumerger (6), Alinoe Lavillaureix (7), Maryline Carneiro (8), Gaetan Lesca (8), Ange-Line Bruel (2, 5), Anne-Sophie Denomme-Pichon (5, 2), Laurence Faivre (9, 2), Christophe Philippe (2), Christel Thauvin-Robinet (2, 5)

1. Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon Bourgogne, Dijon, France
2. Inserm UMR1231 team GAD, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France
3. Pédiatrie, CHU Montpellier, Montpellier, France
4. Génétique clinique, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France
5. Unité fonctionnelle d'innovation diagnostique des maladies rares, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon Bourgogne, Dijon, France
6. Pédiatrie, Centre hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes, France
7. Génétique clinique, CHU Rennes, Rennes, France
8. Génétique clinique, Hôpitaux Civils Lyon, Lyon, France
9. Service de Génétique Médicale, FHU-TRANSLAD, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon Bourgogne, Dijon, France

Mots clefs : neurogénétique, PRRT2, épilepsie, état de mal épileptique, mouvements anormaux paroxystiques, variants bi-alléliques

Résumé :

Introduction: Depuis 2011, de nombreux phénotypes ont été associés aux variations pathogènes hétérozygotes du gène *PRRT2*. Outre les historiques mouvements anormaux paroxystiques kinésigéniques, des tableaux de convulsions bénignes infantiles, d'ataxie épisodique, de dyskinésies non kinésigéniques, de migraines avec ou sans auras et de migraines hémiplégiantes ont été rapportés. Les phénotypes associés aux variations bi-alléliques de *PRRT2* sont en revanche bien moins connus, avec seulement quelques patients décrits dans la littérature, et semblent différer en termes de sévérité et de présentation clinique. Parallèlement aux mouvements anormaux paroxystiques, ces patients peuvent en effet présenter un retard développemental ainsi qu'une maladie épileptique plus fréquente, plus sévère et plus précoce. Dans ce travail nous présentons une cohorte multicentrique française de 10 individus porteurs de variations bialléliques de *PRRT2*, permettant de confirmer et d'enrichir les connaissances sur les phénotypes associés aux variations bialléliques de ce gène.

Méthodes : Les patients ont été recrutés par le biais d'un appel à collaboration de la filière AnDDI-Rare et de la plateforme GeneMatcher®. Ils ont été phénotypés cliniquement, par imagerie médicale, et ont bénéficié de bilans biologiques exhaustifs pour écarter toute autre cause, acquise ou constitutionnelle. Le diagnostic moléculaire a été obtenu par séquence pangénomique (génome ou exome) ou ciblé selon les patients.

Résultats : Dix patients issus de 9 familles différentes ont été recrutés dans 6 centres français. Parmi ces patients (7 hommes et 3 femmes), 9 ont présenté des manifestations épileptiques dans les premiers mois de leur vie (8 avant 5 mois), dont 4 à type d'état de mal épileptique pharmacorésistant, focal ou généralisé. Cinq individus (50%) ont présenté un retard développemental, le plus souvent léger, associé à des troubles du comportement. Cinq patients ont présenté des manifestations paroxystiques apparues dans un second temps, à type de dyskinésie, d'ataxie épisodique ou de migraines, parfois hémiplégiantes. Les imageries cérébrales étaient normales pour 7 patients, et ont révélé une atrophie cérébelleuse progressive chez les 3 autres. Pour les 10 individus, la ségrégation familiale a révélé que toutes les variations étaient héritées d'un des deux parents dont au moins 70% étaient porteurs asymptomatiques, soulevant la question d'une possible transmission autosomique récessive.

Discussion : Parmi les différents tableaux cliniques observés on retient la forte prévalence d'épilepsie néonatale sévère, volontiers pharmacorésistante, avec un retard de développement chez 50% des patients, et l'association secondaire à des mouvements anormaux paroxystiques chez uniquement 50% des patients. Une possible épilepsie néonatale isolée est donc possible, jusqu'alors inconnue, et semble être transmise selon un mode autosomique récessif.

P025 : Les mutations conduisant à l'expression de formes tronquées de LAMB1 sont associées à un trouble de la mémoire de type hippocampique et une leucoencéphalopathie diffuse

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Chaker ALOUI (1), Dominique HERVE (2, 3), Gaëlle MARENNE (4), Florian SAVENIER (1), Kilan LE GUENNEC (1), Françoise BERGAMETTI (1), Edgard VERDURA (1), Thomas E. LUDWIG (4), Jessica LEBENBERG (1), Waliyde JABEUR (1), Hélène MOREL (1, 5), Thibault COSTE (1, 5), Geneviève DEMARQUAY (6), Pangiotis BACHOUMAS (7), Julien COGEZ (8), Guillaume MATHEY (9), Emilien BERNARD (10, 11), Hugues CHABRIAT (2, 1), Emmanuelle GENIN (4), Elisabeth TOURNIER-LASSERVE (1, 5)

1. INSERM UMR 1141 NeuroDiderot, Université de Paris, Paris, France
2. Service de Neurologie, Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares du Cerveau et de l'Œil (CERVCO), AP-HP, Groupe Hospitalier Saint-Louis Lariboisière-Fernand-Widal, , Paris, France
3. Université de Paris, INSERM U1141 NeuroDiderot, PARIS, France
4. UMR 1078, GGB, Université de Brest, Inserm, EFS, CHU Brest, Brest, France
5. Service de Génétique Moléculaire Neurovasculaire, AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Paris, France
6. Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), Brain Dynamics and Cognition Team (Dycog), INSERM U1028, CNRS UMR5292, Hôpital Neurologique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
7. Department de Neurologie, Centre Hospitalier Public Du Cotentin, Cherbourg-en-Cotentin, France
8. Department de Neurologie, CHU de Caen Côte de Nacre, Caen, France
9. Neurology Unit, University Hospital of Nancy, Nancy, France
10. Department of Neurology , Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
11. Institut NeuroMyoGène, INSERM-CNRS-UMR , Université Claude Bernard, Lyon, France

Mots clefs : Variants rares, formes tronquées de LAMB1, trouble de la mémoire de type hippocampique, leucoencéphalopathie diffuse

Résumé :

[Article accepté pour publication dans Annals of Neurology]

Objective: The majority of patients with a familial cerebral small vessel disease (CSVD) referred for molecular screening do not show pathogenic variants in known genes. In this study, we aimed to identify novel CSVD causal genes.

Methods: We performed a gene-based collapsing test of rare protein truncating variants identified in exome data of 258 unrelated CSVD patients of an ethnically matched control cohort and of two publicly available large-scale databases, gnomAD and TOPMed. Western blotting was used to investigate variants' functional consequences. Clinical and MRI features of mutated patients were characterized.

Results: We showed that *LAMB1* truncating variants escaping nonsense-mediated mRNA decay are strongly overrepresented in CSVD patients, reaching genome-wide significance ($p < 5 \times 10^{-8}$). Using two antibodies recognizing the N-and C-terminal parts of LAMB1, we showed that truncated forms of LAMB1 are expressed in patients' endogenous fibroblasts and are trapped in the cytosol. These variants are associated with a novel phenotype characterized by the association of a hippocampal type episodic memory defect and a diffuse vascular leukoencephalopathy.

Interpretation: These findings are important for diagnosis and clinical care of CSVD, to avoid unnecessary and sometimes invasive investigations, and also from a mechanistic point of view to understand the role of extracellular matrix proteins in neuronal homeostasis.

Pièce jointe : Lamb1_Assises2021.docx

P026 : Une forme traitable de paraparésie spastique liée à un variant d'épissage homozygote de *COQ9*

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Audrey Labalme (1), Chloé Laurencin (2), Fanny Fontaine (3), Nicolas Chatron (1, 4), Cécile Acquaviva-Bourdain (5), Nathalie Streichenberger (6), Isabelle Rouvet (7), Damien Sanlaville (1, 4), Stéphane Allouche (3), Gaëtan Lesca (1, 4)

1. Génétique, HCL, Lyon, France
2. Service de Neurologie, Hôpital Pierre Wertheimer, Lyon, France
3. Secteur biochimie générale, CHU de Caen Normandie, Caen, France
4. Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028 ; CNRS UMR5292 ; UCBL1 ; TIGER Team, Lyon, France
5. Service Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est, HCL, Lyon, France
6. Service de biologie médicale et d'anatomie pathologique, HCL, Lyon, France
7. Centre de biotechnologie cellulaire, HCL, Lyon, France

Mots clefs : COQ9, paraparésie spastique

Résumé :

Nous rapportons le cas d'un patient et de sa sœur présentant tous deux une paraparésie spastique ayant débutée vers l'âge de deux ans avec une atteinte modérée des membres supérieurs sans autre signe associé.

La réalisation d'un exome, dans cette fratrie, issue de parents cousins germains, a mis en évidence un variant d'épissage à l'état homozygote, absent de gnomAD, dans le gène *COQ9* : Chr16(GRCh37):g.57481490G > A, NM_020312.3(COQ9):c.73G > A, p.(Val25Met). Les logiciels de prédictions d'effet sur l'épissage montrent que ce variant situé sur la dernière base de l'exon 1 diminue la force du site donneur.

L'analyse des ARNm extraits de différents tissus (lignée lymphoblastoïde, myoblastes, fibroblastes et muscle) montre la présence du transcrit attendu ainsi que la présence de trois transcrits additionnels de taille supérieure à celle de l'amplicon attendu. Ces trois transcrits additionnels sont absents chez des contrôles. Le séquençage du transcrit additionnel majoritaire a montré la rétention de 113 pb de l'intron 1 de *COQ9* conduisant à un frameshift. Ce transcrit illégitime représente entre 10 et 60% des transcrits totaux en fonction du tissu. C'est au niveau des lignées lymphoblastoïdes qu'il est le plus retrouvé (60% versus 8-9% du transcrit normal) ; dans les myoblastes et le muscle les rapports s'inversent avec 50 à 60% du transcrit attendu contre 10 à 20 % du transcrit contenant l'insertion de 113 pb. Les deux autres transcrits additionnels n'ont pas été séquencés; ils représentent 5 à 30% du total des transcrits en fonction du tissu.

Bien que sa fonction précise ne soit pas encore complètement élucidée, la protéine mitochondriale COQ9 est impliquée dans la biosynthèse du Coenzyme Q10 (CoQ10) et les variants pathogènes de *COQ9* entraînent un déficit de la molécule. L'analyse des complexes de la chaîne respiratoire sur la biopsie musculaire du patient a retrouvé de façon cohérente un déficit partiel des complexes CoQ10-dépendants (complexes I+III et II+III), corrigé par l'ajout de CoQ10. Ces résultats ont été confirmés par la mise en évidence d'un déficit musculaire et plasmatique en CoQ10.

Sept patients ont été décrits dans la littérature, avec un phénotype beaucoup plus sévère que celui de nos deux patients. L'atteinte était caractérisée par une encéphalopathie néonatale associée à une atteinte cardiaque et/ou rénale, conduisant pour 6 à un décès dans les premiers mois ou premières années de vie.

Une supplémentation en Coenzyme Q10 a pu être proposée à cette famille. Nous n'avons que peu de recul pour décrire son effet ; mais aucune aggravation du phénotype n'est constatée.

Nous rapportons donc, un variant d'épissage homozygote du gène *COQ9* conduisant à une paraparésie spastique isolée ; élargissant le spectre phénotypique des mutations dans ce gène. La moindre sévérité du phénotype de nos patients par rapport à ceux publiés pourrait s'expliquer par des taux résiduels en CoQ10 plus importants dans cette famille.

P027 : Les formes dominantes de MPAN peuvent mimer une démence fronto-temporale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Christelle Durand (1), Chloé Angelini (1), Isabelle Couprie (2), Anne Vital (3), Stéphane Mathis (4), Victoria Gonzalez (5), Mathilde Renaud (6), Solene Frismand (7), Patrice Menegon (8), Elisabeth Sarrazin (9), Remi Bellance (9), Guilhem Sole (10), Patricia Fergelot (1, 2), Cyril Goizet (1, 2)

1. Service de génétique médicale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France
2. Laboratoire MRGM, INSERM U1211, Université Bordeaux, Bordeaux, France
3. Service de Pathologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France
4. Pôle de neurosciences cliniques, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France
5. Département de Neurochirurgie, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France
6. Service de génétique médicale, Hôpitaux de Brabois, Bordeaux, France
7. Service de Neurologie, Hôpital central, CHU Nancy, Nancy, France
8. Service de Radiologie et de neuro-imagerie diagnostique et thérapeutique, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France
9. Centre de référence maladies rares neurologiques et neuromusculaires, CHU Fort de France, Fort de France, France
10. Centre de référence maladies neuro-musculaires, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

Mots clefs : neurogénétique, surcharge intracérébrale en Fer, neurodégénérescence, NBIA, C19ORF12

Résumé :

Les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer, ou NBIA (pour *Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation*) constituent un groupe de pathologies héréditaires très rares, ayant pour dénominateur commun une accumulation excessive de fer dans les ganglions de la base du cerveau visible en IRM cérébrale. L'IRM cérébrale est en général l'examen clé révélant la surcharge en fer. Les signes cliniques sont variables, dominés par des mouvements anormaux (dystonie, parkinsonisme, chorée, ataxie, spasticité), des troubles du comportement et des troubles cognitifs. L'âge de début est très variable de même que l'évolution, pouvant conduire en quelques années au décès ou être d'évolution lente avec des périodes de stabilité. Des variants pathogènes de NBIA ont été identifiés dans une quinzaine de gènes différents, la plupart étant soumis à une hérédité autosomique récessive (AR).

Les variants pathogènes de *C19ORF12* sont à l'origine de la NBIA type 4 ou Mitochondrial membrane Protein Associated Neurodegeneration (MPAN) dont la présentation classique débute au cours de la première décennie par des troubles de la marche de type cérébellospastique. Les symptômes fréquents sont des difficultés d'apprentissage, des troubles psychiatriques qui peuvent être présents dès la petite enfance, une dysarthrie, une dystonie habituellement limitée aux pieds et aux mains et une atrophie optique quasi constante avec une baisse d'acuité visuelle. La transmission est AR. Récemment quelques familles avec MPAN de transmission autosomique dominante ont été décrites avec des présentations cliniques et des âges de début relativement similaires aux formes classiques (AR).

Nous décrivons 8 patients supplémentaires de MPAN dominant issus de 5 familles et identifiés par séquençage haut-débit d'un panel de 9 gènes impliqués dans les NBIA. Le tableau clinique et paraclinique des 8 patients est très détaillé, reproduisant en partie les données de la littérature. Cependant de façon plus originale, un phénotype très fortement évocateur d'une démence fronto-temporale a été relevé chez plusieurs patients, éventuellement associé à une atteinte du motoneurone (suspicion de DFT-SLA). Les variants pathogènes hétérozygotes dans *C19ORF12* sont tous de type tronquant (3 non-sens et 1 délétion d'une base), localisés dans le 3^{ème} exon codant la moitié C-terminale de la protéine. Le cerveau d'un patient décédé a été analysé, révélant des anomalies déjà décrites, incluant des corps de Lewy abondants dans les ganglions de la base. Enfin sur le plan fonctionnel, nous avons obtenu des cultures primaires de fibroblastes de 3 de ces patients permettant d'analyser les fonctions mitochondriales, l'autophagie et le métabolisme du fer. Les données obtenues suggèrent une homéostasie anormale du fer, et des défauts de biogénèse mitochondriale ou de mitophagie chez les patients présentant une forme dominante.

Pièce jointe : Résumé C19ORF12 pour Assises 2022 Final.docx

P028 : Approche intégrative pour la caractérisation de Variants de Signification Inconnue dans le gène *DYRK1A* et conséquence de son inactivation dans un modèle de précurseurs neuronaux humains.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jérémy Courraud (1), Eric Chater-Diehl (2), Benjamin Durand (3), Marie Vincent (4), Imène Bougelbène (1), Nathalie Drouot (5), Maria Muniz Moreno (5), Angélique Quartier (1), geneticists and clinicians French and Danish molecular geneticists and clinic (6), Alexandra Benchoua (7), Yann Herault (5), Julie Thompson (8), Marjolaine Willems (9), Rosanna Weksberg (10), Amélie Piton (11)

1. Département de Médecine translationnelle et Neurogénétique, IGBMC, Strasbourg, France
2. , The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
3. Diagnostique génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
5. Médecine translationnelle et neurogénétique, IGBMC, Illkirch-Graffenstaden, France
6. , France and Denmark, France and Denmark, France
7. , Istem, Paris, France
8. Complex Systems and Translational Bioinformatics, Icube laboratory, Strasbourg, France
9. Département de Génétique Médicale, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
10. Genetics and Genome Biology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
11. Génétique médicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : *DYRK1A*, Déficience Intellectuelle, Variant de Signification Inconnue, signature épigénétique, précurseurs neuronaux

Résumé :

La déficience intellectuelle (DI) est un trouble neurodéveloppemental avec une contribution génétique importante, caractérisé par une grande hétérogénéité génétique. Si l'avènement du séquençage haut-débit a révolutionné l'identification de variants dans la DI, leur interprétation est devenue un enjeu majeur, notamment pour les variants faux-sens qui restent à l'heure actuelle classés comme Variants de Signification Inconnue (VSI). La mise au point de tests fonctionnels visant à tester l'effet des VSI est donc essentiel, et permet d'une part de rendre un diagnostic aux familles concernées mais également de mieux caractériser la fonction des protéines impliquées dans la DI. Nous illustrons cette question en présentant ici une approche intégrative pour reclasser les VSI dans le gène *DYRK1A*. Le syndrome *DYRK1A* est une des formes de DI les plus fréquentes (0,5% des patients DI) et inclue entre autres une microcéphalie, un retard de langage ainsi qu'une dysmorphie faciale. *DYRK1A* code pour une kinase à double spécificité Tyrosine et Serine/Thréonine impliquée dans de nombreux processus cellulaires. Nous avons dans un premier temps mis au point une approche intégrative composée d'un score clinique spécifique du syndrome *DYRK1A*, d'une signature de méthylation de l'ADN ainsi que de différents tests fonctionnels *in vitro* permettant d'évaluer l'impact des variants sur la stabilité, la localisation cellulaire ainsi que l'activité kinase de *DYRK1A*. Cette approche nous a permis de reclasser une douzaine de VSI et de mettre en évidence un potentiel variant gain de fonction dans *DYRK1A* (la totalité des mutations rapportées jusqu'à présent étant des perte-de-fonction). Pour mieux comprendre les conséquences des mutations perte-de-fonction, nous avons inactivé *DYRK1A* dans un modèle de précurseurs neuronaux humains (hNSC). Après avoir établi l'interactome de *DYRK1A* dans ces cellules et identifié de nouveaux partenaires protéiques, nous avons caractérisé les gènes dont l'expression était altérée après une inactivation de *DYRK1A*. Parmi les gènes cibles identifiés, nous avons pu observer un enrichissement en protéines transmembranaires ou composantes de la matrice extracellulaire, et en protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. De plus, nous avons pu mettre en évidence qu'une inactivation de *DYRK1A* entraînait une diminution de la prolifération des précurseurs neuronaux ainsi qu'une baisse d'expression de la protéine P21, un acteur important du cycle cellulaire, et une diminution de l'activation des protéines de la voie des MAP kinases ERK1/2.

En conclusion, notre étude a permis non seulement de mettre en place un pipeline permettant de caractériser l'effet de n'importe quel VSI identifié dans *DYRK1A*, mais également de caractériser les conséquences de ces mutations dans un modèle de précurseurs neuronaux en culture, permettant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le syndrome *DYRK1A*.

P029 : Criblage du gène de la DOPA décarboxylase dans une cohorte multi-centrique de patients atteints de formes précoces de la maladie de Parkinson

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Suzanne Lesage (1), Christelle Tesson (2), Thomas Courtin (2), Mélanie Ferrien (2), Jean-Christophe Corvol (3), Alexis Brice (2)

1. INSERM U1127, ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, INSERM, Paris, France

2. INSERM U1127, ICM, Hôpital Pitié-Salpêtrière, ICM, Paris, France

3. Centre d'Investigation Clinique Neurosciences, ICM, Paris, France

Mots clefs : Maladie de Parkinson, gène DDC, AADC, déficit en AADC, séquençage de l'exome

Résumé :

INTRODUCTION: La décarboxylase des L-acides aminés aromatiques (AADC), responsable de la décarboxylation de la L-DOPA et du 5-hydroxytryptophane est une enzyme clé pour la synthèse de la dopamine et de la sérotonine. La maladie de Parkinson (MP) et le déficit génétique en AADC (dAADC) sont 2 maladies neurologiques invalidantes avec des troubles moteurs dus à des déficits en dopamine. dAADC est une maladie récessive métabolique pédiatrique très rare, caractérisée par une hypotonie musculaire précoce, des troubles du mouvement et un retard de développement. Plus de 60 mutations différentes dans la DOPA décarboxylase (DDC) ont été identifiées. La MP est une maladie fréquente affectant 1% de la population âgée de plus de 60 ans, caractérisée par la triade bradykinésie, rigidité et tremblement de repos, due à une dégénérescence massive des neurones dopaminergiques dans la substance noire. Bien que des mutations dans une vingtaine de gènes aient été rapportés comme associées aux formes héréditaires rares de MP, le gène DDC n'a pas été criblé jusqu'à présent dans la MP.

MATERIEL ET METHODES

- Génération des données de séquençage d'exome de 800 patients avec des formes précoces de MP (âge de début de la maladie < 45 ans) sur la plateforme iGenSeq de l'Institut du Cerveau (ICM) avec les kits de capture Kapa HyperPlus kit (Roche) et Twist Human RefSeq 40 Mb et séquençage à extrémité appariée sur les séquenceurs NovaSeq 6000 (Illumina). Alignement et annotation des séquences avec les outils Dragen et Ensembl Variant Effect Predictor (VEP).

- Prioritisation des variants en fonction:

1) de leur rareté (fréquence de l'allèle mineur -MAF- < 1% dans Genome Aggregation Database -GnomAD-);

2) de leur nature (variants codants ou affectant des sites d'épissage);

3) du caractère pathogénique des variants faux-sens par l'utilisation i) de 16 logiciels de prédiction de pathogénicité dont Sift, Polyphen, Mutation Taster, Combined Dependent Depletion Score -CADD- et ii) des scores de conservation des acides aminés au cours de l'évolution des espèces animales (PhastCons, PhyloP).

RESULTATS: Parmi les 4000 variants dans DDC, nous avons identifié 8 variants rares chez 13 patients avec MP, tous de nature faux-sens, à l'état hétérozygote:

- 3 variants (L41M, M239L et R479G) sont déjà rapportés comme associés à dAADC. Le variant

M239L est retrouvé chez 5 patients et 2 autres, L41M and M314I sont prédits pathogéniques avec un CADD score de 22,8 et 30, respectivement. Le variant L41M est hautement conservé au cours de l'évolution des espèces animales jusqu'à la mouche;

- Tous les variants sauf R479G sont localisés dans des domaines catalytiques de AADC.

CONCLUSION : Des altérations moléculaires bi-alléliques dans le gène DDC connues pour être la cause majeure de dAADC semblent être rarement associées à la MP. Cependant, ces variants hétérozygotes identifiés dans cette étude pourraient être des mutations hypomorphes avec des conséquences importantes dans la fonction de cette protéine.

Pièce jointe : Lesage_Abstract_AssisesGenetiques_Fevrier2022.docx

P030 : STUB1: un gène majeur d'ataxie tardive récessive et/ou dominante : A propos de 11 familles

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

MEHDI BENKIRANE (1), Jean-Marie RAVEL (2), Cecilia Marelli (3), Lise Larrieu (1), Morgane POINTAUX (4), Annabelle CHAUSSENOT (5), Adrian DEGARDIN (6), Yassine BOUKRICH (7), Christine Tranchant (8), Michel KOENIG (1), Mathilde RENAUD (9)

1. Biologie Moléculaire IURC Pr KOENIG, IURC-CHU Montpellier, Montpellier, France
2. Service de Genetique Moléculaire, CHU de Nancy, Nancy, France
3. Service de Neurologie, CHU Montpellier, Montpellier, France
4. Service de Genetique Moléculaire, IURC - CHU Montpellier, MONTPELLIER (34000), France
5. Service de Neurologie, CHU Nice, Nice, France
6. Service de Neurologie, CHRU Lille, Lille, France
7. Service de Neurologie, CH Béziers, Beziers, France
8. Service de Neurologie, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
9. Service de Genetique Clinique, CHU de Nancy, Nancy, France

Mots clefs : Diagnostic, Génétique moléculaire, Ataxie cérébelleuse, Hypogonadisme, HSP70, SCA48, SCAR16, STUB1, NGS, Exome clinique

Résumé :

Contexte :

STIP1 homology and U-box containing protein 1 (*STUB1*) code pour la protéine chaperonne CHIP qui interagit avec les protéines HSP70. Initialement décrit comme muté dans l'ataxie spinocérébelleuse récessive de type 16 (SCAR16) (Shi et al. 2013), il a été récemment impliqué dans une forme dominante d'ataxie spinocérébelleuse (SCA48) dans une grande famille avec 9 individus atteints (Genis et al. 2018).

Méthode :

Dans le cadre d'un criblage génétique par exome clinique (Illumina TSOex) couvrant les séquences codantes de 6700 gènes, des variants du gène *STUB1* ont été identifiés chez 11 familles atteintes d'ataxie tardive. L'analyse *in silico* s'est faite sur un panel de 559 gènes d'ataxies cérébelleuses héréditaires ou maladies apparentées. Les variants à fréquence allélique >1.2% ont été exclus. L'analyse des CNV a été réalisée à l'aide de MobiCNV permettant la comparaison intra-run des ratios de couverture exon par exon.

Résultats :

Nous avons identifié 13 variants dans le gène *STUB1* chez 11 cas index issus de 11 familles distinctes. Quatre variants ont déjà été décrits (classe V), 6 sont probablement pathogènes (classe IV) et 3 restent de signification inconnue (classe III ; VUS). L'examen clinique approfondi des patients chez qui un SCA48 est suspecté a permis de confirmer l'importance de l'atteinte cognitive (Genis et al. 2018).

Des manifestations psychiatriques à type d'agressivité, dépression ou de mutisme ont été notées chez plusieurs patients atteints de SCA48, mais également chez un patient atteint de SCAR16, suggérant un continuum clinique entre les deux entités phénotypiques. La réalisation d'un DAT-scan a permis d'identifier une altération du système dopaminergique chez 2 patients, décrite pour la première fois dans cette étude.

Conclusion :

Nous confirmons la forte implication du gène *STUB1* dans la survenue d'ataxie tardive dominante et/ou récessive. Cette étude permet d'élargir le spectre phénotypique de la forme SCA48 récemment décrite. L'atteinte cognitive de type agressivité et/ou mutisme déjà évoquée était également présente chez la majorité de nos patients atteints de SCA48. Enfin, certaines mutations semblent être impliquées à la fois dans les formes récessive (SCAR16) et dominante (SCA48). C'est le cas du variant p.Cys232Gly, décrit dans cette étude comme mutation dominante et déjà reporté à l'état hétérozygote composite chez un patient taiwanais (Chiu et al. 2020), ou encore le variant p.Asn65Ser déjà rapporté à l'état homozygote chez 3 patients issus d'une union consanguine (Heimdal et al. 2014), et également trouvé à l'état hétérozygote chez 3 atteints d'une même famille (Roux et al. 2021). Il est difficile de prédire l'effet dominant ou récessif d'un variant puisque mutations faux-sens et tronquantes ont été associées à des formes récessives et/ou dominantes, indépendamment du domaine affecté (U-box ou TRP domaine).

Pièce jointe : Abstract STUB1_MK_MB Final2.pdf

P031 : Vers une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des anomalies cérébrales associées aux ciliopathies : cellules souches et modélisation 2D et 3D du développement néocortical

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lucile Boutaud (1), Marie Michael (2), Céline Banal (3), Damélys Calderon (3), Sarah Farcy (3), Julie Pernelle (3), Nicolas Goudin (3), Camille Maillard (3), Clémantine Dimartino (2), Cecile Deleschaux (3), Sébastien Dupichaud (3), Corinne Lebreton (2), Sophie Saunier (2), Tania Attié-Bitach (4), Nadia Bahi-Buisson (5), Nathalie Lefort (3), Sophie Thomas (1)

1. , INSERM U1163 - Institut Imagine, PARIS, France

2. , INSERM U1163 - Institut Imagine, Paris, France

3. , INSERM U1163 - Institut Imagine, paris, France

4. Fédération de Génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, INSERM U1163 - Institut Imagine, Paris, France

5. Neurologie Pédiatrique , APHP- Hôpital Necker Enfants Malades , INSERM U1163 - Institut Imagine, paris, France

Mots clefs : ciliopathies, anoamies cérébrales, cil primaire, cellules souches, cellules souches pluripotentes induites, organoïdes cérébraux

Résumé :

Les ciliopathies sont des maladies génétiques rares, très hétérogènes génétiquement et à spectre phénotypique très large et chevauchant. Elles résultent d'anomalies ciliaires, secondaires à des mutations de gènes codant des protéines centrosomales ou ciliaires. A l'inverse des cils motiles, le cil primaire (CP) est quasi ubiquitaire expliquant la pléiotropie des atteintes. En particulier, des malformations cérébrales sont fréquemment associées aux ciliopathies, de même que des troubles cognitifs ou comportementaux sans base neuro-anatomique, soulignant l'importance de la fonction ciliaire pour le développement et le fonctionnement du cerveau. Avec l'avènement du séquençage haut débit, les études génomiques ont largement accéléré notre compréhension des bases moléculaires des anomalies neuro-développementales. Cependant, les mécanismes sous-jacents sont restés largement inexplorés en raison de l'absence de modèles récapitulant les processus clés spécifiques au développement du cortex cérébral humain. La possibilité de reprogrammer des cellules somatiques de patients en cellules souches pluripotentes (IPS) capables de s'auto-organiser et de se différencier en ébauches d'organes ou organoïdes a révolutionné la modélisation des maladies humaines.

Afin d'étudier les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent les anomalies cérébrales chez les patients atteints de ciliopathies, nous avons ainsi tiré profit des avancées technologiques en matière de cellules souches et généré des modèles du développement néocortical en 2D et 3D à partir de cellules IPS, i.e. rosettes neurales et organoïdes cérébraux. Ces deux systèmes de modélisation récapitulent de nombreux aspects du développement néocortical, notamment la génération des divers types de cellules progénitrices neurales ainsi que de neurones néocorticaux. Ces systèmes de modélisation nous permettent d'étudier la biogenèse et la fonction des CP. La transduction de la voie Sonic Hedgehog (SHH) est analysée par quantification de l'expression de gènes cibles de cette voie et par analyse immunochimique de la dynamique de localisation ciliaire des acteurs de la voie SHH. Afin de tirer parti de l'organisation 3D des organoïdes cérébraux, nous avons mis au point une méthode simple permettant d'imager les organoïdes cérébraux entiers après immunomarquage et permettant de détecter, à l'échelle de l'organoïde entier, à la fois les centrosomes et les CP des progéniteurs et neurones néocorticaux.

L'utilisation de ces méthodes de modélisation à partir de cellules IPS humaines générées soit par reprogrammation de cellules de patients atteints de ciliopathies, soit par l'utilisation de la technologie CRISPR/CAS9 pour éditer spécifiquement les gènes ciliaires, devrait permettre des progrès significatifs dans la compréhension de la contribution du CP au cours du développement normal et pathologique du cortex cérébral.

Pièce jointe : Abstract Assises 2021 final.docx

P032 : CONTRIBUTION DES VARIATIONS RARES DU NOMBRE DE COPIES DANS LES FORMES COMPLEXES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Olivier Quenez (1), Catherine Schramm (1), Kevin Cassinari (1), Marc Hulsman (2), Céline Bellenguez (3), ADES Consortium (4), Penny Norsworthy (5), Rebecca Sims (6), Jordi Clarimon (7), John C. van Swieten (8), John J. Hardy (9), Alfredo Ramirez (10), Simon Mead (11), Wiesje M. van der Flier (12), Cornelia M. van Duijn (13), Julie Williams (14), Jean-Charles Lambert (3), Henne Holstege (2), Camille Charbonnier (1), Gaël Nicolas (1)

1. Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, et Département de Génétique, et Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes, CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, Inserm, Université de Rouen et CHU de Rouen, Rouen, France
2. Genomics of Neurodegenerative Diseases and Aging, Department of Human Genetics, University Medical Center (location VUmc), Neuroscience Campus Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas
3. U1167 -RID-AGE facteurs de risque et déterminants moléculaires des maladies liés au vieillissement, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, Lille, France
4. Consortium ADES, Consortium ADES, Rouen, France
5. MRC Prion Unit, UCL Institute of Prion Diseases, London, Royaume-Uni
6. Division of Psychological Medicine and Clinical Neuroscience, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, Royaume-Uni
7. Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Madrid, Espagne
8. Department of Neurology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Pays-Bas
9. Reta Lila Weston Research Laboratories, Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, Royaume-Uni
10. Department of Neurodegenerative Diseases and Geriatric Psychiatry, University Hospital Bonn, Bonn, Allemagne
11. MRC Prion Unit, UCL Institute of Neurology, London, Royaume-Uni
12. Alzheimer Center Amsterdam, Department of Neurology, Amsterdam Neuroscience, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam UMC, Amsterdam, Pays-Bas
13. Department of Epidemiology, Erasmus Medical Centre, Rotterdam, Pays-Bas
14. Division of Psychological Medicine and Clinical Neuroscience, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, Royaume-Uni

Mots clefs : Maladie d'Alzheimer, Variation du Nombre de Copie, Facteur de risque, études d'association

Résumé :

Les variations nucléotidiques rares faux sens et perte de fonction dans les gènes *SORL1*, *TREM2* et *ABCA7* sont des facteurs de risque modérés à forts de la maladie d'Alzheimer (MA) identifiés par tests de charge à l'échelle du gène. Récemment, les gènes *ATP8B4* et *ABCA1* ont aussi été associés à la MA notamment grâce à l'agrégation des données de séquençage d'exomes issues d'un consortium européen (*Alzheimer Disease European Sequencing*, ADES) et d'un consortium américain (*Alzheimer Disease Sequencing Project*, ADSP).

A partir des mêmes données d'exomes, nous avons étudié le rôle des variations rares (fréquence < 1%) du nombre de copies (CNV) sur le risque de développer la MA. Pour détecter les CNVs des individus, nous avons utilisé un pipeline bioinformatique basé sur le logiciel CANOES présentant un haut niveau de sensibilité (87,25%) et une haute valeur prédictive positive (86,4%). Ce pipeline a été appliqué à 20 661 exomes (8941 témoins, 3770 cas présentant une forme précoce de la MA [début avant 65 ans, *Early Onset Alzheimer Disease*, EOAD] et 7950 cas présentant une forme tardive de la MA [*Late Onset Alzheimer Disease*, LOAD]).

Au total, nous avons détecté 49 460 CNVs rares (19 449 duplications, 30 011 délétions). Après un contrôle qualité extensif, nous avons étudié l'effet des CNVs à l'échelle du gène, séparément pour les délétions (partielles et complètes) et les duplications (complètes uniquement). Parmi les gènes précédemment associés avec la MA dans les tests de charge sur variants rares, nous avons identifié 6 délétions d'*ABCA7* chez les cas (3 EOAD, 3 LOAD) et 3 délétions chez les témoins, ainsi que 3 délétions d'*ABCA1* chez 3 patients (EOAD uniquement) et aucune chez les témoins. Afin de déterminer globalement l'effet des variations perte de fonction d'*ABCA1* sur le risque de développer une forme précoce ou tardive de la MA,

nous avons agrégé à la fois les données de variations nucléotidiques perte de fonction et les délétions dans *ABCA1* dans un modèle de régression ordinale. Alors que l'association précédente des variations faux sens et perte de fonction (OR=1,9 [1,5-2,5]) dissimule un effet hétérogène de ces dernières (OR=1,7 [1,3-2,2] pour les faux sens prédits délétères et OR = 4,7 [2,2-10,3] pour les pertes de fonction), l'analyse conjointe des variations ponctuelles perte de fonction et des délétions rares d'*ABCA1* ($p = 3,1 \times 10^{-5}$) confirme la forte association de ces variations avec le risque de développer une forme précoce de la maladie d'Alzheimer (OR=8,1 [2,9-29,4]).

Nos données suggèrent que, en plus de rares formes autosomiques dominantes, non incluses dans ce travail, des CNVs ultra-rares peuvent contribuer au risque de MA, certains avec un effet important tel que les délétions d'*ABCA1*. Des analyses sont actuellement menées à l'échelle de l'exome entier afin de découvrir de potentiels nouveaux gènes d'intérêt, dont les résultats seront présentés.

Pièce jointe : abstract_OQUENEZ_CNV_Alzheimer.docx

P033 : Première description d'angiopathie amyloïde cérébrale à début précoce et maladie d'Alzheimer liées à une triplication du locus APP

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Kevin Cassinari (1), Lou Grangeon (2), Stéphane Rousseau (1), Bernard Croisile (3), Maïté Formaglio (3), Olivier Moreaud (4), Jean Boutonnat (4), Nathalie Le Meur (1), Manuele Miné (5), Thibault Coste (5), Eva Pipiras (6), Elisabeth Tournier-Lasserre (5), Anne Rovelet-Lecrux (1), Dominique Campion (1), David Wallon (2), Gaël Nicolas (1)

1. Department of Genetics and CNR-MAJ, Normandie University, UNIROUEN, Inserm U1245 and CHU Rouen, F-76000 Rouen, Rouen, France
2. Department of Neurology and CNR-MAJ, Normandie University, UNIROUEN, Inserm U1245 and CHU Rouen, F-76000 Rouen, Rouen, France
3. Department of Neurology, Lyon University Hospital, Lyon, France
4. Department of Neurology, Grenoble University Hospital, Grenoble, France
5. Service de Genetique Moleculaire Neurovasculaire, INSERM UMR 1141, AP-HP, Groupe Hospitalier Saint-Louis Lariboisiere, NeuroDiderot, Université de Paris, Paris, France
6. Department of Histology Embryology and Cytogenetics, Jean Verdier Hospital; Paris 13 University, Sorbonne Paris Cite, UFR SMBH Bobigny; PROTECT, INSERM, Paris Diderot University, Bondy, France, Paris, France

Mots clefs : APP, Maladie d'Alzheimer, Angiopathie Amyloïde Cérébrale, Triplication, dosage génique, CNV, ddPCR.

Résumé :

Le gène *APP* (*Amyloid- β precursor protein*, 21q21.3) code pour le précurseur du peptide Amyloïde β (A β), dont l'agrégation dans le parenchyme cérébral entraîne une maladie d'Alzheimer (MA) et l'agrégation dans les vaisseaux corticaux et lepto-méningés entraîne une angiopathie amyloïde cérébrale (AAC), à l'origine de saignements intracérébraux. MA et AAC sont souvent associées dans les formes sporadiques comme monogéniques de MA et/ou AAC. Les duplications du locus *APP* sont responsables d'AAC et/ou MA à début précoce (< 65 ans). Ces CNV impliquent toujours *APP* en entier, avec ou sans les gènes voisins, et sont associés à des taux sanguins d'ARN messager d'*APP* environ 1,5 fois plus élevés que ceux des témoins. Chez les porteurs d'une duplication d'*APP*, la taille et le contenu génique du CNV n'est pas directement corrélé à la clinique. Cependant, les patients atteints de trisomie 21, qui présentent classiquement une MA précoce, développent moins fréquemment des hématomes cérébraux, suggérant la présence de mécanismes protecteurs. Nous rapportons ici la première triplication du locus *APP* et discutons de son impact.

Le cas index est un homme de 41 ans adressé pour l'évaluation d'un déclin cognitif progressif (MMSE 18/30). L'IRM cérébrale et les biomarqueurs du liquide cérébro-spinal étaient évocateur d'une MA avec AAC. Son père est décédé à l'âge de 48 ans d'un hématome cérébral dans un contexte de CAA évoluant depuis ses 37 ans et de déclin cognitif progressif évoquant une MA. L'analyse par QMPSF a révélé 4 copies du gène *APP* chez le cas index. Sa mère, 68 ans, non affectée, était porteuse de 2 copies du gène, suggérant un génotype 3 + 1 chez le patient et son père, génotype confirmé par FISH métaphasique. En aCGH (Agilent 180K), la triplication 21q21.3 de 506 kb (chr21:27,156,233-27,662,338;hg19) était restreinte au gène *APP*. Les niveaux d'ARNm sanguin d'*APP* du cas index, évalués par RT-ddPCR, étaient doublés par rapport aux sujets contrôles (N=10) et supérieur à la moyenne des porteurs d'une duplication d'*APP* (N=9).

Il s'agit du premier cas de triplication du locus *APP*, provoquant un doublement du niveau d'ARNm d'*APP*, dans une famille présentant une MA avec AAC autosomique dominante, parmi les

plus précoces et sévères comparé aux descriptions des porteurs de duplications. Cette observation suggère que le mécanisme décrit dans les duplications d'*APP* (augmentation de la production d'*APP* et, par conséquent, du peptide *Aβ* issu de son clivage, conduisant à des dépôts amyloïdies précoces) est encore accentué par la présence d'une quatrième copie du gène. Ce type de sensibilité au dosage génique, illustré par une triplication conduisant à un phénotype proche, mais plus sévère, que de celui de la duplication correspondante, constitue un exemple relativement rare en génétique médicale, à l'instar des duplications/triplications du gène *SNCA* dans les synucléopathies.

Pièce jointe : Triplication APP_ Rouen _ G. Nicolas.docx

P034 : SORD: une nouvelle étiologie avec potentiel espoir thérapeutique dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 autosomique récessive.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Nicolas PONS (1), Nathalie BONELLO-PALOT (2), Manon DEVEDJIAN (1), Sharham ATTARIAN (3), Nicolas LEVY (4)

1. Biologie moléculaire, AP-HM, Marseille, France

2. biologie moléculaire, AP-HM, Marseille, France

3. Neurologie, AP-HM, marseille, France

4. Biologie moléculaire, AP-HM, marseille, France

Mots clefs : gène SORD, Charcot-Marie-Tooth, Neuropathie périphérique, Sorbitol.

Résumé :

Introduction: En 2020 Cortese *et al.* ont mis en évidence un nouveau gène de transmission autosomique récessive: *SORD*, codant pour la sorbitol déshydrogénase responsable de la dégradation du sorbitol en fructose. Une mutation de cette enzyme est responsable d'une accumulation de sorbitol chez les patients. Ils ont analysé 1 500 patients CMT dont 45 issus de 38 familles porteurs de la mutation « frameshift » c.757delG (p.Ala253GlnfsX27) à l'état homozygote ou hétérozygote composite. Ils ont montré en parallèle une augmentation du sorbitol jusqu'à 100 fois supérieure aux valeurs normales chez les patients mutés, sans pouvoir expliquer la relation physiopathologique entre cet excès et le développement de la maladie.

Objectif: Nous avons recherché des mutations *SORD* chez des patients provenant de l'hôpital Timone et nous avons mis en place une méthode de dosage du sorbitol afin de vérifier les résultats publiés par Cortese et de mieux comprendre la physiopathologie.

Patients et méthodes: 64 patients avec CMT2 sans diagnostic moléculaire établi ont été analysés. Les 9 exons du gène *SORD* ont été amplifiés par PCR puis séquencés par méthode Sanger. Pour l'exon 7 nous avons mis au point une PCR nichée du fait de l'existence du pseudogène *SORD2P* porteur de la mutation d'intérêt : c.757delG (p.Ala253GlnfsX27) homozygote. Nous avons comparé nos séquences avec le logiciel SEQUENCHER® (5.4.6).

Pour le dosage du sorbitol sérique, nous avons utilisé une méthode par spectrométrie de masse LC-MS/MS en utilisant du sorbitol exogène et du sorbitol marqué OH*CH2(*CHOH)4*CH2OH en tant qu'étalon interne.

Résultats: La mutation c.757delG a été vue chez 4 patients sur 64, 2 à l'état homozygote (P1 et P2), 2 à l'état hétérozygote composite avec les mutations c.553G > A (P3) et c.458C > A (P4), et 1 patient a été trouvé hétérozygote composite avec les mutations c.248 T > C et c.488A > G (P5).

Les mutations c.640A > G et c.952G > T ont été vues chez 2 patients, respectivement P6 et P7, à l'état hétérozygote isolé.

Nous avons identifié 5 nouvelles mutations hétérozygotes : c.248 T > C (p.Val83Ala), c.488A > G

(p.His163Arg), c.553G > A (p.Gly185Arg), c.640A > G (p.Lys214Glu) et c.952G > T (p.Val318Leu).

Les résultats du dosage du sorbitol sérique n'ont pas encore été réalisés, la méthode étant en cours de réalisation.

Discussion: Cette étude a établi un diagnostic chez 5 patients atteints de CMT2 permettant un conseil génétique adapté et un espoir thérapeutique.

Une normalisation du taux de sorbitol et une amélioration du phénotype avec l'utilisation d'inhibiteurs de l'aldose réductase (epalrestat) dans des modèles in vitro et in vivo (drosophile) ont été montrées par Cortese. Ces médicaments utilisés dans les neuropathies diabétiques sont donc une piste thérapeutique pour les patients mutés *SORD*. Le dosage du sorbitol pourrait apporter un élément diagnostique supplémentaire et pourrait permettre de suivre l'évolution de la maladie si un traitement est instauré chez ces patients.

Pièce jointe : SORD..docx

P035 : Identifications de nouveaux facteurs génétiques modificateurs de la l'âge de début des symptômes chez des patients atteints de maladie de Parkinson : le cas LRRK2

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Thomas Courtin (1, 2), Grazia Iannello (2), Christelle Tesson (2), Fanny Casse (3), Mélanie Ferrien (2), Jean-Christophe Corvol (2, 4), Suzanne Lesage (2), Alexis Brice (2, 1)

1. Département de Génétique, APHP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France
2. Physiopathologie moléculaire de la maladie de Parkinson, Institut du Cerveau-Paris Brain Institute-ICM, Paris, France
3. Physiopathologie moléculaire de la maladie de Parkinson, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France
4. Département de Neurologie, APHP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : Maladie de Parkinson, génotypage, pénétrance, Neurogénétique

Résumé :

Les variants localisés dans le gène *LRRK2* (Leucine-rich repeat kinase 2) sont parmi les causes les plus fréquentes de formes monogéniques de maladie de Parkinson (MP). Parmi ceux-ci, la substitution glycine-sérine (p.Gly2019Ser) est la plus fréquemment rencontrée et compte par exemple pour 30% des diagnostics moléculaires retrouvés en Afrique du Nord chez des patients atteints de MP. Cependant, malgré une grande homogénéité moléculaire, une grande variabilité en termes de pénétrance et d'âge de début de la maladie est observée, suggérant l'influence de facteurs génétiques modificateurs additionnels.

Nous avons rassemblé une large cohorte de patients porteurs du variant p.Gly2019Ser avec 1460 participants issus de groupes ethniques différents (Caucase, N = 561, Afrique du Nord N = 424, Juifs Ashkénazes, N = 475). Un génotypage (Infinium OmniExpress, NeuroChip) a été réalisé suivi d'une imputation (TopMed). Une étude d'association (Genome Wide Association Analysis, GWAS) a été réalisée en fonction de l'âge de début afin d'identifier des régions génomiques d'intérêt.

En utilisant l'âge de début en trait quantitatif sur la cohorte Nord-Africaine, nous avons identifié deux Single Nucleotide Polymorphism (SNP) (rs1762792, p value = 8.70E-08; rs1360821 p value = 1.00E-07) localisés à proximité de deux gènes, *FABP5P4* et *GPC6* (chromosome 13q31.3). Ces résultats étaient ensuite confirmés (rs1762792 - p value = 1.20E-07; rs1360821 - p value = 2.00E-07) en utilisant l'âge comme variable catégorielle par dichotomisation de la cohorte selon l'âge médian de survenue des symptômes (52ans). L'analyse de la survie (Estimateur de Kaplan-Meier), montre que les porteurs homozygote de l'allèle effectuer de rs1762792 débutent leur symptômes 11 ans plus tot (p value = 0,0034) que les porteurs homozygote de l'allèle alternatif suggérant un rôle protecteur de cet allèle. Ces résultats ont été répliqués dans la cohorte de patients caucasiens, confirmant le rôle potentiel de rs1762792 comme facteur génétique modificateur de l'âge de début de la MP chez les patients porteurs du variant p.Gly2019Ser dans ces deux populations.

Ces données suggèrent que la variabilité génétique portée par la région 13q31.3 pourrait influencer l'âge de début des symptômes des patients présentant une MP associée à des variants du gène *LRRK2*. De plus amples analyses sont nécessaire afin de mieux comprendre le rôle de cette région dans la régulation de l'activité de *LRRK2*.

P036 : La recherche de syndrome de l'X Fragile a-t-elle toujours sa place en première intention dans les troubles neurodéveloppementaux à l'ère du NGS ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Geoffroy DELPLANCQ (1), Leslie LORI (1), Mathieu BERNARDELLI (1), Marlène RIO (2), Julie STEFFANN (1), Jean-Paul BONNEFONT (1), Guillaume DORVAL (1)

1. Service de Génétique moléculaire, CHU Necker Hôpital Enfant Malades, PARIS, France

2. Service de génétique médicale et centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares, INSERM UMR 1163, Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité University, Institut Imagine, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Mots clefs : syndrome de l'X-fragile, déficience intellectuelle, trouble neurodéveloppemental, exome, dysmorphie

Résumé :

Introduction : Le syndrome de l'X Fragile (FXS), lié à une expansion de plus de 200 triplets CGG du gène *FMR1*, est la première cause de déficience intellectuelle (DI) héréditaire. Les Sociétés Savantes de différents pays recommandent sa recherche en première intention avec l'aCGH chez tous les patients présentant un trouble neurodéveloppemental (TND)/DI/trouble du spectre autistique (TSA)/ trouble du déficit de l'attention (TDAH). Dans la littérature, le taux diagnostique de FXS a été évalué à 2,5% chez les patients avec DI et à 1,2% chez les patients avec TSA, ce qui est inférieur à l'aCGH (15-20%) et l'exome (30-40%). De ce fait, la dernière recommandation de l'American College of Medical Genetics soulève la question de la pertinence de la recherche de FXS en première intention. Nous avons tenté d'évaluer ce point.

Méthodes : 1) Détermination du taux diagnostique de FXS, toute indication confondue, de 2014 à 2020 au sein du laboratoire de génétique moléculaire du CHU Necker. 2) Analyse des dossiers des patients FXS à la recherche de la mention de signes dysmorphiques évocateurs de FXS selon genereview et d'histoire familiale évocatrice (DI lié à l'X, FXS, FXTAS, FOIP). 3) Rétrophénotypage des photos des patients FXS disponibles selon les signes dysmorphiques de genereview. Utilisation et évaluation de l'application Face2Gene (FDNA Inc., Boston, USA) et de son logiciel de reconnaissance faciale DeepGestalt afin d'orienter la prescription.

Résultats : 1) 2324 tests ont été effectués sur 1620 hommes et 704 femmes. Un FXS a été diagnostiqué chez 23 (1,4%) hommes et 12 (1,7%) femmes. L'âge au diagnostic était compris entre 11 mois et 43 ans. Pour 13/34 (38%) des patients positifs le test avait été prescrit dans un contexte familial de pathologies du spectre *FMR1*. 21/34 (62%) étaient des cas index présentant un TND/DI ou TSA. 2) 30/34 (88%) des patients avaient des signes dysmorphiques ou une histoire familiale mentionnés dans leur dossier médical. 3) Par rétrophénotypage, 15/16 patients présentaient ≥ 1 signe évocateur. Au total, des signes dysmorphiques évocateurs étaient retrouvés chez 33/34 patients. L'application Face2Gene a classé le FXS en première position chez 12/16 patients.

Discussion : Le taux diagnostique de notre cohorte (1,5%) est concordant avec ceux de la littérature, ce qui reste bien inférieur à l'exome. Chez la grande majorité des patients (30/34) le FXS pouvait être évoqué devant la présence de signes dysmorphiques (l'application Face2Gene ne semble pas très discriminante chez les patients jeunes) et/ou une histoire familiale évocatrice d'où la justification d'une consultation de génétique avant prescription. La possibilité d'acquérir une présomption diagnostique forte chez les rares patients atteints de FXS semble justifier la

relégation du test FXS en seconde intention sous réserve d'une étude du rapport coût-bénéfice versus l'exome.

Pièce jointe : Abstract Assises 2022 Rennes v3.docx

P037 : Caractérisation des anomalies de la charnière crano-vertébrale chez les patients atteints d'achondroplasie suivis au CHU de Lyon

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sara Cabet (1), Alexandru Szathmari (2), Carmine Mottolese (2), Patricia Franco (3), Laurent Guibaud (1, 4), Massimiliano Rossi (5), Federico Di Rocco (2)

1. Service d'Imagerie pédiatrique et fœtale, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
2. neurochirurgie, hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
3. unité du sommeil de l'enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
4. Centre de compétence des malformations vasculaires superficielles, filière FAVA-Multi et Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
5. génétique, Groupe Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : achondroplasie, base du crâne, moelle cervicale, myélopathie compressive

Résumé :

L'achondroplasie est une maladie osseuse constitutionnelle autosomique dominante causée par la présence du variant pathogène récurrent p.Gly380Arg du gène *FGFR3*, responsable d'une anomalie de l'ossification endochondrale et de la fermeture prématurée des synchondroses. Les patients présentent un sur-risque de mort subite dans la première année de vie due à une myélopathie compressive secondaire à un rétrécissement significatif du foramen magnum (FM). Un suivi multidisciplinaire incluant une IRM de la charnière crano-vertébrale (CCV) et une polysomnographie vers l'âge 6 mois est préconisé afin d'identifier les patients nécessitant une chirurgie de décompression. Cependant, la corrélation entre la dimension du FM et le risque de complications neurologiques n'est pas complètement élucidée et l'évaluation de l'indication neurochirurgicale reste complexe.

Nous avons réalisé une étude rétrospective des patients suivis dans notre centre entre 2008 et 2020 afin de mieux caractériser les modifications anatomiques précoces de la CCV et leur évolution et de proposer des critères anatomiques de sévérité.

Des mesures anatomiques de la CCV ont été réalisées sur l'IRM cervicale des 21 patients et 84 contrôles sains, en aveugle par deux radiologues. L'âge médian à l'IRM était de 1,5 ans pour les filles et de 5,4 ans pour les garçons. Les 21 patients ont bénéficié d'une ou plusieurs IRM avec un temps moyen de suivi de 5,7 ans. Les données cliniques et de polysomnographie disponibles ont également été collectées afin d'évaluer la corrélation entre l'évolution radiologique et clinique.

Une sténose de la CCV a été retenue chez 52,4% des patients, dans tous les cas avant 2 ans. Notre étude confirme la diminution du FM ($13,6 \pm 6,2\text{mm}$ vs $28,5 \pm 4,7\text{mm}$, $p < 0,001$) en accord avec la littérature. Cependant, nous avons observé chez tous les patients présentant une sténose de la CCV que celle-ci n'est pas liée au diamètre du FM mais plutôt au diamètre antéro-postérieur entre la dent de C2 et l'opisthion ($8,7 \pm 3,9\text{mm}$ vs $24,6 \pm 5,1\text{mm}$, $p < 0,001$). D'autres modifications anatomiques précoces incluent un antelisthesis de l'opisthion, une bascule postérieure de C1-C2, un épaississement de la dent de C2. Nous avons donc défini 3 formes anatomiques de CCV à l'IRM chez les nourrissons porteurs d'achondroplasie : 1) absence de sténose, 2) compression postérieure, 3) association de compressions postérieure et antérieure (en « Z »). Concernant le

pronostic, tous les nourrissons dont le diamètre C2-opisthion était supérieur à 6 mm ont présenté une bonne évolution clinique et radiologique spontanée. L'absence d'apnée centrale ne semble pas être un argument permettant d'écarter une sténose sévère.

Une étude prospective à l'échelle nationale concernant une série plus large de patients serait souhaitable pour confirmer ces résultats préliminaires, dans le but de mieux préciser l'indication de la prise en charge neurochirurgicale des patients achondroplases dans la première année de vie.

Pièce jointe : Assises 2022_ACH_abstract.docx

P038 : Quand une atteinte dominante cache une forme récessive

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Fabienne CHARBIT-HENRION (1), Adrienne ELMORJANI (1), Emilie AZOUGUENE (1), Alain HOVNANIAN (1), Christine BODEMER-SKANDALIS (2), Nathalia BELLON (2), Tania ATTIE-BITACH (1), Joana BENGEOA (1), Smail HADJ-RABIA (2), Julie STEFFANN (1)

1. Service Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades APHP, Paris, France
2. Service de Dermatologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades APHP, Paris, France

Mots clefs : NGS, genodermatose, epidermolyse bulleuse dystrophique, transmission alternative

Résumé :

Les épidermolyses bulleuses forment un groupe hétérogène de maladies génétiques caractérisées par une importante fragilité cutanéomuqueuse : bulles, érosions.... La forme dystrophique, caractérisée par une anomalie quantitative ou qualitative du collagène 7, est transmise selon les modes dominant (EBDD) ou récessif (EBDR). Le phénotype est habituellement modéré dans les formes dominantes même si quelques rares cas ont été associés à des manifestations sévères.

Le cas index (CI), une petite fille âgée de 4 ans, née de parents non apparentés originaires de Tunisie, présente une EBD modérée révélée par une aplasie cutanée congénitale des membres inférieurs d'évolution rapidement favorable en quelques mois. Son père mentionne également des bulles des extrémités survenant aux frottements. Il a des ongles dystrophiques. L'ensemble suggère une EBDD. Le couple consulte dans le cadre d'une grossesse en cours.

Chez le cas index, le séquençage haut débit d'un panel de gènes a permis l'identification de deux variants dans le gène *COL7A1*, à l'état hétérozygote composite : c.6187C>T p.(Arg2063Trp) localisé dans l'exon 74 et hérité de la mère, et c.4011G>A p.(Pro1337Pro) dans l'exon 33 et hérité du père. Les deux variants sont pathogènes et décrits chez des patients atteints d'EBD dans une forme récessive (Hovnanian et al 1997 PMID Varki et al 2007 PMID 16971478). Ce résultat nous a conduit à reconsidérer le diagnostic d'EBD dominante dans cette famille.

Puisque la forme clinique d'EBD modérée du père du CI ne semblait en effet pas imputable au seul variant c.4011G>A, les explorations génétiques de cette famille ont été complétées par un séquençage haut débit de l'ensemble des exons du gène *COL7A1* chez le père révélant un second variant hétérozygote localisé en *trans*, c.87del p.(Thr30Profs*74), dans l'exon 2. Ce variant n'est ni publié ni rapporté dans les bases de données de polymorphismes. Selon la classification ACMG, le variant c.87del peut être considéré comme pathogène (PVS1 + PM2 + PM3 + PM4).

Ainsi, les résultats inattendus de l'analyse moléculaire ont conduit 1) à reconsidérer le mode de transmission de cette EBD modérée. Initialement autosomique dominante, la transmission est finalement autosomique récessive ; 2) à préciser le conseil génétique pour le couple : risque de 50% d'avoir un enfant atteint d'EBDR, la transmission du variant maternel c.6187C>T et du variant paternel c.87del étant associée à un risque de forme sévère.

Le diagnostic prénatal a permis d'identifier les variants c.6187C>T et c.4011G>A à l'état hétérozygote composite chez le fœtus suggérant une EBD modérée. La grossesse a été poursuivie et l'enfant, de sexe masculin, a présenté une forme d'EBDR plus modérée que celle du CI.

Cette observation montre l'intérêt majeur du séquençage haut débit en trio en cas de mode de transmission alternatif pour un même gène et souligne l'importance de la concertation clinico-biologique dans certaines situations.

Pièce jointe : Abstract EBDD-EBDR.docx

P039 : Étude du rôle de deux microARNs (miARNs) dans la physiopathologie et le phénotype osseux de la Progeria de Hutchinson-Gilford.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Léa Toury (1), Diane Frankel (2), Coraline Airault (1), Catherine Bartoli (3), Hadrien Trouquet (1), Nicolas Lévy (4), Elise Kaspi (2), Patrice Roll (2)

1. , Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, Marseille, France., Marseille, France
2. , Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, MMG, Hôpital la Timone, Service de Biologie Cellulaire, Marseille, France, Marseille, France
3. , Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, Marseille, France., marseille, France
4. , Aix Marseille Univ, APHM, INSERM, MMG, Hôpital la Timone, Service de Génétique Médicale, Marseille, France, Marseille, France

Mots clefs : microARNs, Progeria de Hutchinson-Gilford, Lamines, Laminopathie, anomalies osseuses

Résumé :

La progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) est une maladie génétique très rare, causée par une mutation ponctuelle *de novo* dans le gène *LMNA* (c.1824C > T). Cette mutation isosémantique (p.G608G) aboutit à la délétion de 50 acides aminés dans la prélamine A. La protéine générée, appelée progérine, s'accumule dans le noyau des cellules avec une toxicité dose-dépendante. La progeria est caractérisée par un vieillissement accéléré aboutissant au décès vers 14 ans. Les patients présentent dès l'âge de 1 an un retard de croissance staturo-pondéral, et développent de nombreuses anomalies osseuses (ostéopénie, hypoplasie des clavicules, ostéoporose...). Nous avons identifié par étude miRNome en NGS la surexpression de deux miARNs issus d'un même précurseur dans des fibroblastes dermiques de patients. Le premier est connu pour cibler, entre autres, les transcrits de molécules clés participant à la différenciation ostéoblastique comme Pin1 (Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase 1) et BMP2 (Bone Morphogenetic Protein 2). Celui-ci est aussi impliqué dans la régulation de la différenciation chondrocytaire, du stress oxydant et de la sénescence. Le second cible TGβ3 qui régule également la différenciation ostéoblastique.

Dans cette étude, 4 modèles complémentaires, humains et murins, sont utilisés :

L'étude *in vitro* par RT-qPCR ciblées a validé la surexpression de ces miARNs dans les fibroblastes de différents patients HGPS, à différents passages et à différents niveaux de sénescence. Une modulation par transfection de l'expression de chacun des deux miARNs dans des fibroblastes de patients HGPS (antimiRs) et de témoins (mimics) a permis d'évaluer leurs effets sur la prolifération cellulaire et la sénescence.

Deux outils ont été développés afin d'étudier les deux miARNs d'intérêt au cours des différenciations ostéoblastique et chondrocytaire : 1/ Des cellules souches mésenchymateuses (MSC) humaines HGPS et témoins dérivées d'iPSC ont été différenciées en ostéoblastes et chondrocytes, 2/ des ostéoblastes et des chondrocytes ont été prélevés sur des souris WT (wild type) et HGPS (KI *Lmna*^{G609G/G609G}) de moins de 5 jours, et cultivés *in vitro*.

Des tissus prélevés dans le modèle de souris HGPS et WT, à différents âges, ont permis de réaliser une cartographie de l'expression de ces miARNs. Ce travail a notamment mis en évidence une diminution de l'expression de ces deux miARNs dans l'aorte, la crosse aortique, le tissu adipeux et l'os de souris HGPS âgées. Au contraire, une augmentation de leur expression a été retrouvée dans les VSMCs isolées à partir d'aortes de souris HGPS jeunes.

L'identification des mécanismes dans lesquels ces 2 miARNs interviennent pourrait permettre d'améliorer la compréhension de la physiopathologie de la progeria ou des pathologies liées à l'âge au cours du vieillissement normal, et peut-être à terme, d'envisager de nouvelles thérapeutiques dans cette maladie au pronostic très sombre.

P040 : Syndrome de Weill-Marchesani : description phénotypique et génotypique d'une cohorte de 18 patients

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

pauline marzin (1, 2), Jean-Luc Alessandri (3), Klaus Dieterich (4), Francannet Christine (5), Sandra Mercier (6), Caroline Michot (1, 2), Oana Moldovan (7), Gianmaria Miolo (8), Massimiliano Rossi (9), Sophie Rondeau (1, 2), Valérie Cormier-Daire (1, 2)

1. Fédération de Génétique et Institut Imagine, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
2. Université de Paris, UMR1163, INSERM, F-75 015, Paris, France
3. Pôle Femme-Mère-Enfants, CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon, Bellepierre, Saint-Denis, France
4. Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1209, , CHU Grenoble Alpes, Institut of Advanced Biosciences, Grenoble, France
5. Service de génétique médicale, Pôle Femme et Enfant, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing 1, Place Lucie Aubrac, Besancon, France
6. Service de génétique médicale - Unité de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau, Nantes, France
7. Serviço de Genética Médica (Centro de desenvolvimento infantil), Hospital de Sta. Maria - Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE, Av. Prof. Egas Moniz, 1649-035 Lisboa, Lisbonnes, Portugal
8. S.S.D. di Citogenetica e Genetica Molecolare, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, , Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, Via Montereale 24, Pordenone, Italie
9. Service de génétique, CHU de Lyon HCL - GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant, 59 Boulevard Pinel 69677 Bron Cedex, , Lyon, France

Mots clefs : FBN1, ADAMTS10, ADAMTS17, microsphérophakie

Résumé :

Introduction : Le syndrome de Weill-Marchesani (SWM) appartient au groupe des dysplasies acroméliques, défini par un retard de croissance, des extrémités brèves et un enraidissement articulaire progressif. Il se caractérise par des anomalies ophtalmologiques à type de microsphérophakie, de myopie forte secondaire à une anomalie de forme du cristallin, et d'ectopie du cristallin. Des anomalies cardiovasculaires ont également été rapportées. Des variations monoalléliques dans les gènes *FBN1* sont associées à une forme dominante de SWM tandis que des variations bialléliques dans *ADAMTS10*, *ADAMTS17* et *LTBP2* sont responsables de formes récessives de SWM. Ces quatre gènes codent pour des composants de la matrice extracellulaire.

Objectif : Description de l'histoire naturelle du SWS afin de mettre en place une prise en charge spécifique et d'établir des corrélations génotype-phénotype.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective multicentrique. Critères d'inclusion : diagnostic clinique de SWM confirmé sur le plan moléculaire. Le recueil de données a été fait à partir des dossiers médicaux par un questionnaire systématisé.

Résultats : 18 patients, dont 11 de sexe féminin et 7 masculin, d'une moyenne d'âge de 20 ans (de 1.5 à 59 ans) ont été inclus. Parmi eux, 8 ont une mutation dans *FBN1* sans localisation spécifique, 6 dans *ADAMTS10*, 4 dans *ADAMTS17*. Aucun patient n'a de variations pathogènes dans *LTBP2*. Sur le plan ophtalmologique, 10/18 ont une ectopie du cristallin, 9/18 une myopie forte, 8/18 une microsphérophakie, 5/18 un glaucome, et 4/18 une cataracte. Sur le plan morphologique, 10/18 ont un retard statural entre -2 et -4 DS, 12/18 ont une limitation des articulations, 12/18 des extrémités courtes. Sur le plan cardiovasculaire, 7/18 ont une atteinte cardiaque à type de valvulopathie (sténose pulmonaire 2/7, sténose aortique 1/7, insuffisance mitrale 3/7, épaissement valvulaire mitral 1/7). Les autres manifestations comprennent: des laryngites à répétition (1), une hépatomégalie (1), un syndrome du canal carpien détecté à 22 ans (1) et des difficultés d'apprentissage, chez un patient suivi également pour un syndrome de Coffin-Siris lié à une variation du gène *ARID1B*.

Discussion et conclusion : En dehors des signes ophtalmologiques qui restent constants, le phénotype des patients présentant un SWM semble plus variable qu'initialement décrit dans la littérature avec notamment une petite taille présente uniquement chez la moitié des patients. La fréquence des atteintes cardiovasculaires impose un suivi régulier. Il ne semble pas émerger de corrélation génotype-phénotype au sein de cette cohorte.

P041 : Syndrome d'Ellis-Van Creveld : analyse phénotypique et génotypique d'une cohorte de 50 individus

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marion Aubert-Mucca (1), Celine Huber (2), Genevieve Baujat (1), Caroline Michot (1), Mohammed Zarhrate (3), Marc Bras (4), Valerie Malan (5), Tania Attie-Bitach (5), Valerie Cormier-Daire (1, 2)

1. Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Service de médecine génomique des maladies rares, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
2. Université de Paris, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
3. Genomics Core Facility, Institut Imagine-Structure Fédérative de Recherche Necker, INSERM U1163 et INSERM US24/CNRS UMS3633, Paris Descartes Sorbonne Paris Cité University, Paris, France
4. Université de Paris, Imagine Institute, Bioinformatics Platform, Paris Descartes Sorbonne Paris Cité University, Paris, France
5. Service de médecine génomique des maladies rares, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Mots clefs : Ellis-Van Creveld, ciliopathies squelettiques, côtes courtes-polydactylie

Résumé :

Le syndrome d'Ellis-Van Creveld (EVC) fait partie du groupe de ciliopathies squelettiques ou Côtes Courtes-Polydactylie (CCP), et est caractérisé par une dysplasie ectodermique, une chondrodysplasie, une polydactylie et une cardiopathie congénitale, avec une grande variabilité phénotypique allant de formes létales à des formes modérées. Les gènes *EVC* et *EVC2* sont connus pour être les principaux gènes responsables du syndrome EVC. Cependant, un nombre croissant de gènes impliqués dans le fonctionnement du cil - *WDR35*, *GLI1*, *DYNC2LI1*, *PRKACA*, *PRKACB*, et *SMO* - ont été identifiés dans le syndrome EVC, permettant une meilleure compréhension de sa physiopathologie. Ces gènes codent tous pour des protéines du cil primaire, jouant un rôle clé dans la transduction du signal au sein des voies Hedgehog (Hh). L'objectif de cette étude était l'analyse de 50 patients, issus de 45 familles, diagnostiqués EVC, afin de mieux définir les bases phénotypiques et moléculaires du syndrome EVC. Nos critères d'inclusion pour le diagnostic clinique du syndrome EVC étaient la présence d'au moins trois critères parmi : 1) un aspect typique squelettique (brachydactylie, membres courts, thorax étroit) et/ou radiologique (os courts et tubulaires, côtes courtes, ailes iliaques courtes, acetabulum en trident), 2) une polydactylie, 3) la présence d'anomalies unguéales ou de la sphère orofaciale, 4) une cardiopathie congénitale. Notre taux de détection moléculaire au sein de la cohorte des 45 familles a été de 91,11%, avec des variants identifiés dans *EVC/EVC2* (77.8%), *DYNC2H1* (6.7%), *DYNC2LI1* (2.2%), *SMO* (2.2%), et *PRKACB* (2.2%). Nous avons identifié une grande proportion de délétions (26.92%, 14/52) dans les gènes *EVC* et *EVC2*, dont deux délétions récurrentes retrouvées respectivement six et quatre fois dans le gène *EVC*. Ces CNVs étaient majoritairement hérités de la mère, et probablement médiés par un mécanisme de recombinaison homologue non allélique impliquant des séquences Alu. Sur le plan clinique, nous avons retrouvé de nombreuses anomalies supplémentaires, dont plusieurs sont décrites ici pour la première fois. La taille finale était rarement impactée dans notre cohorte, même au sein des patients mutés *EVC/EVC2*. Nous n'avons pas noté de corrélation génotype-phénotype significative, mais quelques éléments sont notables : taille normale chez les individus mutés dans *DYNC2LI1*, *SMO* et *PRKACB* ; et corrélation entre la présence d'une cardiopathie congénitale et le degré d'altération de la fonction protéique pour *DYNC2LI1*. Notre étude confirme qu'*EVC* et *EVC2* sont les gènes majeurs avec une fréquence importante de CNV non décrite à ce jour.

P042 : Les deux formes cliniques du syndrome de Netherton partagent une signature IL-17/IL36 et se distinguent par leur réponse IFN-1 et allergique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alain HOVNANIAN (1, 2)

1. Génétique, AP-HP, Paris, France
2. Laboratoire des maladies génétiques cutanées, INSERM UMR1163, Institut Imagine, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : syndrome de Netherton, IL-17, IL36, multi-comics, IFN-1, Th2, Th9

Résumé :

Le syndrome de Netherton (SN) est une maladie génétique cutanée rare due à des mutations perte de fonction du gène *SPINK5* codant l'inhibiteur de protéase LEKTI. Les personnes atteintes du SN présentent une profonde anomalie de la barrière cutanée, des lésions cutanées inflammatoires, une desquamation superficielle de la peau, une anomalies pileaire spécifique (*trichorrhexis invaginata*) et des manifestations atopiques sévères avec IgE sériques élevées. Les personnes atteintes de SN développent la forme classique d'ichtyose linéaire circonflexe (SN-ILC) ou une érythrodermie desquamative (scaly erythroderma) (SN-SE). Il n'existe actuellement pas de traitement satisfaisant pour cette maladie orpheline.

L'objectif de notre étude était de combiner des approches de génomique, protéomique et de profilage moléculaire afin de caractériser les anomalies cutanées, immunologiques et allergiques des sujets SN-ILC et SN-SE.

Nous avons étudié une cohorte de 13 sujets SN comprenant 9 SN-ILC et 4 SN-SE. Une approche multi-omique intégrée a révélé des anomalies de la prolifération et de la différenciation épidermique et des signatures moléculaires IL-17/IL-36 dans la peau lésée et le sang des deux phénotypes. Les profils moléculaires de la peau lésée des sujets SN-ILC et SN-SE étaient très comparables, mais la peau non lésée de chaque sous-type de la maladie présentait des signatures moléculaires distinctes. L'épiderme lésé et non lésé de sujets SN-SE montrait une activation de la voie de signalisation de l'interféron de type 1 (IFN-1), alors que la peau lésée des sujets SN-ILC se distinguait de la peau non lésée SN-ILC par une activation du complément et un infiltrat cutané de polynucléaires neutrophiles. Le profilage moléculaire des cytokines sériques et l'immuno- phénotypage des lymphocytes circulants montraient une activation des réponses allergiques de type Th2 chez les sujets SN-ILC, alors que les patients SN-SE présentaient principalement une réponse allergique de type Th9 avec une augmentation des concentrations sériques de CCL22/MDC et CCL17/TARC.

Notre étude confirme les signatures IL-17/IL-36 prédominantes dans les deux phénotypes SN et révèle des profils moléculaires permettant de distinguer les sujets SN-ILC et SN-SE. Ces résultats ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et pourraient guider le développement d'une médecine de précision pour traiter le SN.

P043 : Hétérogénéité clinique et moléculaire d'une cohorte française de sujets ayant un syndrome GACI (Generalized Arterial Calcification of Infancy)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alix Besançon (1), Fanny Bajolle (2), Alexandra Desdoits (3), Marina Charbit (4), Mathilde Cailliez (5), Myriam Dao (6), Claire Gay (7), Matthieu Robert (8), Stéphanie Pannier (9), Valérie Cormier-Daire (10), Dominique Prié (11), Agnès Linglart (12), Geneviève Baujat (13)

1. Endocrinologie pédiatrique et explorations fonctionnelles rénales, Hôpital Necker enfants malades, Paris, France
2. Cardiologie pédiatrique, Hôpital Necker enfants malades, PARIS, France
3. Rhumatologie pédiatrique, CHU de Caen Normandie, Caen, France
4. Néphrologie pédiatrique, Hôpital Necker enfants malades, PARIS, France
5. Néphrologie pédiatrique, Hôpital de la Timone, Marseille, France
6. Néphrologie, Hôpital Necker enfants malades, PARIS, France
7. Maladies métaboliques pédiatriques, Hôpital Necker enfants malades, SAINT ETIENNE, France
8. Ophtalmologie pédiatrique, Hôpital Necker enfants malades, PARIS, France
9. orthopédie pédiatrique, Hôpital Necker enfants malades, PARIS, France
10. Génétique Médicale, Hôpital Necker enfants malades, PARIS, France
11. Explorations fonctionnelles rénales, Hôpital Necker enfants malades, PARIS, France
12. Endocrinologie pédiatrique, Hôpital Kremlin Bicêtre, PARIS, France
13. Génétique Médicale, Hôpital Necker enfants malades, Paris, France

Mots clefs : GACI, PEX, rachitisme hypophosphatémique,

Résumé :

Le syndrome GACI (Generalized arterial calcification of infancy) est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par l'association variable de calcifications artérielles et péri-articulaires et d'un rachitisme hypophosphatémique (RHP). S'il est généralement diagnostiqué en prénatal ou dans la première année de vie, il peut également être découvert plus tard voire à l'âge adulte. La majorité des nouveau-nés avec syndrome GACI décèdent précocement de complications cardiovasculaires. Les formes avec survie > à 6 mois voire révélées tardivement sont aujourd'hui mieux reconnues, et identifiées sur le plan moléculaire par une variation pathogène de *ENPP1* (ecto-nucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1) ou *ABCC6* (multidrug resistance-associated protein 6). Il existe en effet un chevauchement avec le pseudo-xanthome élastique (PXE associé à *ABCC6*) ayant élargi le spectre clinico-moléculaire de ce cadre syndromique. Nous rapportons 8 patients avec GACI associés à un variant pathogène de *ENPP1*, suivis actuellement dans notre filière de santé maladies rares OSCAR. Nous avons exclu de cette cohorte descriptive les patients décédés dans la première année de vie.

Le diagnostic a été porté entre l'âge de 3 semaines et 61 ans. Nous analysons les profils cardio-vasculaires, squelettiques, ORL, cutanés et leur retentissement fonctionnel. Les formes précoces (n=4) se manifestent initialement par des complications cardiovasculaires (n=3) liées aux calcifications étendues des artères de moyen et de gros calibre (n=4). Les formes tardives (n=4) sont révélées par un RHP résistant au traitement médical (avec des déformations sévères récidivantes malgré la chirurgie chez 2 d'entre eux). Tous ces patients « GACI survivants » présentent un RHP dans leur évolution (n=8), auquel s'associent de façon variable : surdité (n= 5), HTA (n=6), néphrocalcinose (n=2), calcifications vasculaires (n=6), articulaire (n=4) ou viscérales (n=4), retard des acquisitions (n=2), stries angioïdes (n=2) et des anomalies dentaires (n=2). Les patients ont été traités par biphosphonates (n=6), anti hypertenseur (n=6), phosphore oral (n=7), un-alpha (n= 5), vitamine D (n=8), traitement anti-épileptique (n=1). De nombreuses calcifications vasculaires et viscérales ont régressé après un an, avec ou sans traitement par biphosphonates, ce qui suggère une évolution propre de la maladie après 1 an.

L'hétérogénéité des présentations appelle à évoquer précocement ce diagnostic devant des signes atypiques comme des calcifications articulaires ou viscérales, des stries angioïdes, ou un rachitisme hypophosphatémique non classique.

Seul un suivi prospectif longitudinal permettrait de mieux caractériser la correspondance génotype/phénotype/pronostic et d'évaluer le bénéfice des traitements conventionnels, pour optimiser la prise en charge au long cours et préparer l'avènement de thérapies ciblées.

Pièce jointe : résumé GACI soumis.docx

P044 : Diagnostic des surdités d'origine génétique au CHU de Lille : caractérisation clinique et moléculaire d'une cohorte de 692 patients

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Simon Boussion (1), Isabelle Fajardy (2), Claire Lecigne (3), Claire-Marie Dhaenens (3), Nicolas-Xavier Bonne (4), Sylvie Manouvrier (1), Florence Petit (5), Catherine Vincent-Delorme (1)

1. Clinique de Génétique Guy Fontaine, CHRU de Lille, Lille, France
2. Institut de Biologie Moléculaire, Centre de Biologie Pathologie, CHRU de Lille, Lille, France
3. Institut de Biologie Moléculaire - Centre de Biologie Pathologie, CHU Lille, Lille, France
4. Service d'ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, Hôpital Privé Le Bois, Lille, France
5. Clinique de Génétique Guy Fontaine, CHU Lille, Lille, France

Mots clefs : Surdité isolée, surdité syndromique, NGS, diagnostic moléculaire, taux diagnostique, facteurs prédictifs

Résumé :

La surdité est le handicap sensoriel le plus répandu dans les pays développés. Son incidence est estimée entre 1/1000 et 1/500 naissances. Les surdités congénitales sont d'origine génétique dans 60 à 80% des cas. Ces pathologies sont hétérogènes cliniquement et génétiquement. Le séquençage à haut débit (NGS) a permis de grandes avancées dans leur diagnostic étiologique. Les implications de celui-ci sont nombreuses : conseil génétique, pronostic, optimisation de la prise en charge ORL, dépistage des atteintes associées. L'objectif principal de cette étude rétrospective et multicentrique est l'analyse descriptive clinique et moléculaire des patients ayant bénéficié de l'analyse NGS du panel de gènes associés aux surdités au CHU de Lille de 2018 à 2020. Notre cohorte comprend 692 patients, dont 304 cas de surdité isolée et 388 cas de surdité syndromique. Le taux diagnostique du panel est de 26%. Il est significativement plus élevé dans les formes familiales que pour les cas sporadiques. Les 75 cas positifs de surdité isolée présentent tous une atteinte bilatérale. Les profils sont variables par ailleurs. Les 97 cas positifs de surdité syndromique sont répartis parmi 15 syndromes différents. Les plus fréquents sont les syndromes d'Usher (n=24), Waardenburg (n=11), Stickler (n=11), BOR (n=9) et Pendred (n=7). Certains signes cliniques sont fortement prédictifs d'un diagnostic précis. Nous nuancions le caractère prédictif d'autres signes classiquement associés à un syndrome particulier. Il est difficile de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, les stratégies d'analyses variant selon les études. La description de larges cohortes améliore les connaissances cliniques et biologiques des surdités génétiques. Un nombre conséquent de cas négatifs de surdité isolée familiale, non éligibles au plan France Médecine Génomique, incite à proposer localement des analyses plus larges.

P045 : Ectopie des cristallins avec ou sans autres critères de syndrome de Marfan : FBN1, ADAMTSL4 ou LTBP2 ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Guillaume Rolland (1), Aurélie Plancke (1), Caroline Beugnet (1), Bertrand Chesneau (2, 1), Thomas Edouard (2), Yves Dulac (2), Sophie Julia (2), Julie Plaisancie (2), Christine Coubes (3), Lucile Pinson (3), Marjorie Willems (3), Radka Stoeva (4), Khaoula Zaafrane-Khachnaoui (5), Dominique Bonneau (6), Alban Ziegler (6), Benjamin Dauriat (7), Marc Planes (8), Salima El Chehadeh (9), Juliette Piard (10), Jocelyne Laurent (11), Marine Lebrun (12), Damien Haye (5), Thierry Lavabre-Bertrand (1, 13), Philippe KHAU VAN KIEN (1, 13)

1. Génétique Médicale et Cytogénétique, CHU de Nîmes, Nîmes, France
2. Centre de Référence "Marfan et Apparentés", CHU Toulouse, Toulouse, France
3. Génétique Médicale, CHU de Montpellier, Montpellier, France
4. Génétique Médicale, CH Le Mans, Le Mans, France
5. Génétique Médicale, CHU de Nice, Nice, France
6. Génétique Médicale, CHU d'Angers, Angers, France
7. Génétique Médicale, CHU de Limoges, Limoges, France
8. Génétique Médicale, CHU de Brest, Brest, France
9. Génétique Médicale, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France
10. Centre de Génétique Humaine, CHU de Besançon, Besançon, France
11. Pédiatrie, Centre Hospitalier Princesse de grace, Monaco, Monaco
12. Génétique Médicale, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, France
13. Laboratoire d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), CNRS UMR5247, Université Montpellier - UFR Médecine Nîmes, Nîmes, France

Mots clefs : Marfan, Ectopie des cristallins, FBN1, ADAMTSL4, LTBP2

Résumé :

Parmi les différents critères dont la combinaison permet d'évaluer le diagnostic de syndrome de Marfan (selon Loeys et al, 2010), l'ectopie des cristallins (anomalie d'insertion, subluxation, luxation) est sans doute, le plus spécifique, prédictif d'une variation délétère dans le gène *FBN1*.

Nous avons réalisé l'analyse rétrospective des 729 familles analysées pour le diagnostic moléculaire du syndrome de Marfan et des syndromes apparentés depuis 2011 sur le CHU de Nîmes. Parmi celles-ci, 74 cas index/familles une ectopie des cristallins était rapportée par le médecin prescripteur. Parmi ces 74 familles, nous avons identifié un variant (probablement) délétère (classe 4 ou 5, selon l'ACMG) pour 64 d'entre elles (86%) avec la répartition suivante : *FBN1*= 55 (86%, dont faux-sens= 36 ; épissage= 10 ; non-sens ou tronquantes= 5 ; délétions en phase= 3 ; allèles complexes= 2), *ADAMTSL4*= 7 (11%, homozygote ou hétérozygote composite) et *LTBP2*= 2 (3%, homozygote ou hétérozygote composite). En présence d'une ectopie isolée des cristallins les gènes *FBN1* et *ADAMTSL4* peuvent être indifféremment impliqués. Nos données concernant les variants délétères de *FBN1* confirme les corrélations génotype/phénotype avec une majorité de variant prédisant un effet dominant négatif. De manière plus surprenante, deux patients fortement suspects de Marfan et présentant en plus du critère majeur oculaire des critères squelettiques et cutanés, sans atteinte aortique (scores systémiques de 6 et 7) ont en fait, un variant délétère homozygote ou hétérozygote composite dans *ADAMTSL4*. Les deux cas d'ectopie des cristallins en rapport avec *LTBP2* sont associés à une microsphérophakie. Enfin, pour 10 patients, la cause moléculaire n'a pu être identifiée par nos analyses (3 ont un variant de signification inconnue dans *FBN1*), sans toutefois disposer à ce jour de renseignement sur la présence d'une éventuelle homocystinurie, voire d'un déficit en sulfites (diagnostic différentiel).

Cette étude rétrospective, confirme que les bases moléculaires des anomalies d'insertion des cristallins sont hétérogènes, montrant l'intérêt d'une analyse moléculaire la plus complète possible pour permettre le diagnostic différentiel et le diagnostic de précision d'affections parfois peu distinguables cliniquement mais très différentes en terme de complications, de pronostic et de conseil génétique.

P046 : Spectre phénotypique des patients atteints de DFNX2 dans une série de 33 cas avec une mutation du gène POU3F4

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lara KERBELLEC (1), Marie-Pierre MOIZARD (1), Soizick PONDAVEN-LETOURMY (2), Anne-Françoise ROUX (3), Isabelle FAJARDY (4), Laurence JONARD (5), Souad GHERBI-HALEM (6), Magalie BARTH (7), Marie VINCENT (8), Mathilde NIZON (8), Elise BOUCHER (9), Renaud TOURAINE (10), Valérie PELLETIER (11), Laetitia LAMBERT (12), Marion GERARD (13), Juliette PIARD (9), Laurence OLIVIER-FAIVRE (14), Linda PONS (15), Damien HAYE (16), Catheline VILAIN (17), Chantal LIGNY (18), Genevieve LINA-GRANADE (19), Clémence GUENNE (19), Emmanuel LESCANNE (2), Sandrine MARLIN (6), Annick TOUTAIN (1)

1. Génétique Médicale, CHU de Tours, TOURS, France
2. ORL et Chirurgie cervico-faciale pédiatrique, CHU de Tours, TOURS, France
3. Génétique Moléculaire, Institut Universitaire de Recherche Clinique, MONTPELLIER, France
4. Centre de Biologie Pathologie Génétique, CHU de Lille, LILLE, France
5. Génétique Moléculaire, Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS, France
6. Génétique Médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS, France
7. Génétique, CHU d'Angers, ANGERS, France
8. Génétique Médicale, CHU de Nantes, NANTES, France
9. Centre de Génétique Humaine, CHRU de Besançon, BESANCON, France
10. Génétique Clinique, CHU de Saint-Etienne, St ETIENNE, France
11. Génétique Médicale, CHU de Strasbourg, STRASBOURG, France
12. Génétique Médicale, CHRU de Nancy, NANCY, France
13. Génétique, CHU de Caen, CAEN, France
14. Centre de Génétique, CHU Dijon Bourgogne, DIJON, France
15. Centre de Référence GénoPsy, CH Le Vinatier, BRON, France
16. Génétique, CHU de Lyon HCL, LYON, France
17. Centre de Génétique Humaine, Hôpital Erasme, Bruxelles, Belgique
18. , Centre Comprendre et Parler asbl, Bruxelles, Belgique
19. ORL, Chirurgie cervico-faciale et Audiophonologie, CHU de Lyon HCL, LYON, France

Mots clefs : POU3F4, surdité héréditaire, trouble du neurodéveloppement, phénotype, maladie génétique liée à l'X,

Résumé :

Les surdités prélinguales ont une transmission liée à l'X dans 1 à 2% des cas et 50% des cas de surdité isolée liée à l'X sont causés par des mutations du gène *POU3F4* impliqué dans la surdité héréditaire liée à l'X-2 (DFNX2). DFNX2 est une surdité de transmission et de perception associée à une malformation de l'oreille interne. Des études récentes ont montré une expression de *POU3F4* durant le développement cérébral et dans le tube neural. Notre étude visait à constituer une cohorte française de patients présentant une DFNX2, d'établir leur génotype et leur phénotype précis, notamment sur le plan neurodéveloppemental. Notre second objectif était de rechercher une éventuelle corrélation génotype-phénotype.

Les patients ont été identifiés auprès des laboratoires de génétique faisant l'analyse du gène *POU3F4*. Les données cliniques ont été recueillies auprès des médecins responsables de chacun de ces patients par un questionnaire clinique.

Nous avons constitué une cohorte de 33 patients, âgés de 2 à 52 ans, issus de 25 familles différentes. En étudiant le génotype de ces patients, nous avons observé 5 grands réarrangements, 7 petites délétions intragéniques, 2 petites duplications intragéniques et 12 substitutions nucléotidiques. Nous avons mis en évidence 16 nouvelles mutations. En regardant le phénotype auditif, on voit que la surdité est d'apparition prélinguale chez 70% des patients. 23 patients ont une surdité de perception, 4 ont une surdité mixte et 1 a une surdité de transmission. Cette surdité est sévère ou profonde dès le diagnostic chez 20 patients et modérée chez 9 patients. Le TDM des rochers retrouvait une malformation de l'oreille interne chez 96% (25/26) des patients. Concernant le phénotype neurologique, on observe un trouble de l'équilibre chez 35% (8/23) des patients et des troubles du sommeil chez 40% (10/25) des patients. Concernant le neurodéveloppement 48% (12/25) des patients ont un retard à la marche. Sur 20 patients, 1 a un retard de développement psychomoteur à 3 ans et 9 mois et 6 patients ont une déficience intellectuelle. 43% (7/16) des patients ont un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et 41% (9/22) ont déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Depuis sa description en 1971 par Nance et al, DFNX2 est connue comme une surdité isolée de transmission liée à l'X.

Notre étude montre que d'autres symptômes peuvent être associés à la surdité. Le retard à la marche et les troubles de l'équilibre s'expliquent par les malformations de l'oreille interne. Cependant, la d ficiency intellectuelle, le TSA et le TDAH semblent plus fréquents que dans la population générale. Cela pourrait s'expliquer par un rôle de POU3F4 dans le développement cérébral. Au vu de ces résultats, il semble intéressant de suivre le neurodéveloppement de ces patients. Cela permettra d'étendre nos connaissances sur le phénotype des patients atteints de DFNX2, d'améliorer leur prise en charge et de préciser le conseil génétique.

P047 : Cohorte de 140 enfants de moins de 5 ans atteint de retard d'éveil visuel : les étiologies génétiques

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Dr xavier Zanlonghi (1), Dr magalie BARTH (2), Pr Dominique BONNEAU (2), Patrick Van Bogaert (3), Sophie Gueden (3), Pr sylvie ODENT (4), Mélanie Fradin (5), Florence Demurger (6), Marc Planes (7), Brigitte Gilbert-Dussardier (8), Aline Delignières (9), Claire-Marie Dhaenens (10)

1. Ophtalmologie, CHU Rennes, RENNES, France
2. Génétique, CHU Angers, ANGERS, France
3. Neuro pédiatrie, CHU Angers, Angers, France
4. Génétique, CHU Rennes, Rennes cedex 2, France
5. Génétique, Ch St Brieuc, St Brieuc, France
6. Génétique, Ch Vannes, Vannes, France
7. Génétique, CHU Brest, Brest, France
8. Génétique, CHU Poitiers, Poitiers, France
9. , 19 Rue Dr Joseph Audic, Vannes, France
10. Génétique, CHU Lille, Lille, France

Mots clefs : RETARD EVEIL VISUEL, NYSTAGMUS,

Résumé :

ETUDES : Cohorte de 140 enfants de moins de 5 ans atteint de retard d'éveil visuel : les étiologies génétiques

METHODES : Il s'agit d'une étude rétrospective portant de 2015 à 2021, dans le centre de compétence de maladie rare neuro-visuelle de Nantes étudiant les retards d'éveil visuel chez l'enfant de moins de 5 ans. Le mode de recrutement, la pyramide des âges, les pathologies prénatale et périnatale, les retard psychomoteurs, l'âge de la marche, le phénotype ophtalmologique, le retentissement médico-social sont calculés dans l'ensemble de la cohorte, ainsi que les étiologies génétiques.

RESULTATS : Nous avons analysé une cohorte de **140 enfants de moins de 5 ans** qui présentent tous un retard d'éveil visuel, d'âge moyen lors de la première consultation de 10 mois, avec une nette prédominance de garçons (59%). Les enfants étaient directement adressés pour 45% par des neuropédiatres, pour 32% par des ophtalmologistes, pour 14% par des pédiatres, et pour 5% par des généticiens. Les problèmes périnataux (prématurité, syndrome de west, hypotonie axiale,...) concernent quasiment un enfant sur deux (55%). Pour une moyenne d'âge de la dernière consultation à 5 ans et 4 mois, la marche est non acquise pour 73% d'entre eux. Il a également été constaté un nystagmus associé chez 30 % des enfants.

Un bilan génétique a été demandé dans 60% des cas. Chez ces enfants, la biologie moléculaire (CGH array, exome, panel, ..), a confirmé l'étiologie génétique dans 41 % des cas, est revenue négative dans 13% des cas déclenchant une étude du génome entier sur plateforme Sequia, et en attente de résultat pour 46 % des enfants. Des microdélétions, des trisomies en mosaïque ont été retrouvées. Des variants pathogènes des gènes KAT6B, EPG5 , MYO5A, POGZ, CLCN4, SALSA2, KIF5C, CHD7, YIF1B, ITPR1, PIGA, P1GN, CIP1B1, FOXG1, CDKL5, UBA5 ont été retrouvés. De façon beaucoup plus surprenante, nous avons retrouvé des variants pathogènes de gènes donnant classiquement des nystagmus et une amblyopie, mais pas de retard d'éveil visuel comme le PDE6C et le CMGB3 (achromatopsie) et 2 phénotypes d'albinisme oculaire et oculocutané dont nous attendons les résultats.

CONCLUSIONS : Notre cohorte montre que devant tout retard d'éveil visuel, un bilan cytogénétique, métabolique et génétique est très souvent nécessaire, et que l'on retrouve une étiologie génétique certaine dans 41% des cas, pourcentage qui devrait augmenter avec les résultats en attente des génomes entiers.

P048 : Spectre mutationnel des gènes MYO7A et USH2A enrichi par l'analyse d'une cohorte de 235 patients atteints d'un syndrome de Usher

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Luke Mansard (1), David Baux (1, 2), Christel Vaché (1, 2), Valérie Faugère (1), Corinne Baudoin (1), Julie Bianchi (1), Catherine Blanchet (3, 4), Marjolaine Willems (5), Isabelle Meunier (2, 4), Vasiliki Kalatzis (2), Michel Koenig (1), Anne-Françoise Roux (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Montpellier, France
2. Institut des Neurosciences de Montpellier, Université de Montpellier, Inserm, Montpellier, France
3. Service Oto-Rhino-Laryngologie, Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Montpellier, France
4. Centre National de Référence Maladies Rares "Affections Sensorielles Génétiques", Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Montpellier, France
5. Service de Génétique Médicale, Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : Syndrome de Usher, MYO7A, USH2A, Cohorte

Résumé :

Le syndrome de Usher est un syndrome oculo-auditif rare de transmission autosomique récessive affectant environ 1 individu sur 30,000. Trois types sont décrits en fonction de la sévérité de l'atteinte auditive et de la rétinite pigmentaire, ainsi que de la présence ou non d'une aréflexie vestibulaire.

MYO7A et *USH2A* sont les 2 gènes les plus fréquemment impliqués respectivement dans le syndrome de Usher de type I (le plus sévère) et de type II (le plus fréquent).

Nous analysons l'ADN de patients référés au laboratoire, par séquençage Illumina via un panel « Neurosensoriel » qui inclut les 10 gènes responsables du syndrome de Usher. Notre approche détecte les SNVs (Single Nucleotide Variation), indels ainsi que les CNVs (Copy Number Variation). Des analyses complémentaires telle la QMPFS (Quantitative Multiplex PCR of Short Fluorescent fragments) sont utilisées pour valider la présence des CNVs. Si nécessaire, des analyses fonctionnelles de type minigène sont effectuées pour évaluer l'impact des variants sur l'épissage.

Nous présentons ici l'analyse d'une cohorte de 235 cas index atteints du syndrome d'Usher dont 74 présentent un génotype pathogène *MYO7A* et 161 présentent un génotype pathogène *USH2A*.

Sur les 470 allèles identifiés, 56 % sont uniques (85 *MYO7A* et 179 *USH2A*), ce qui souligne une nouvelle fois la forte hétérogénéité liée à ce syndrome. Parmi ces 470 allèles, 22 allèles *MYO7A* et 49 *USH2A* n'ont jamais été rapportés dans la littérature. Tous les types de variants (tronquants, faux-sens, altérant l'épissage, grands réarrangements) et toutes les combinaisons d'allèles sont retrouvés.

Par ailleurs, il est important de noter que les altérations de type faux sens représentent un fort pourcentage : 31,1% (46/148) pour *MYO7A* et 25,4% (82/322) pour *USH2A*.

Si le diagnostic moléculaire du syndrome de Usher est aujourd'hui facilement effectué par MPS (Massively Parallel Sequencing), il n'en reste pas moins délicat du fait de l'identification constante de nouveaux variants (dont la plupart resteront privés) et de la forte proportion de faux sens. Ces

derniers nécessitent systématiquement des analyses *in silico* plus poussées rendant le diagnostic, le pronostic ainsi que le conseil génétique compliqués.

Notre cohorte illustre la grande variabilité des génotypes *MYO7A* et *USH2A* dans le syndrome de Usher, et souligne à la fois l'importance de poursuivre les investigations pour caractériser les nouveaux variants pathogènes ainsi que l'intérêt de décrire et de partager les nouveaux allèles, via, les bases de données Locus-spécifiques telles LOVD ou spécialisées comme ClinVar.

Enfin, nous discutons également une corrélation génotype-phénotype liée à ces gènes. Le partage et l'accessibilité aux différents génotypes pathogènes est indispensable pour appréhender les mécanismes de l'hétérogénéité phénotypique liée aux variants de ces gènes.

P049 : L'atrophie progressive de la rétine du border collie comme modèle de rétinite pigmentaire humaine

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pascale Quignon (1), Morgane Bunel (1), Gilles Chaudieu (2), Stéphanie Mottier (1), Nadine Botherel (1), Richard Guyon (1), Catherine André (1)

1. IGDR - UMR6290, Université de Rennes 1 - CNRS, Rennes, France

2. , Clinique vétérinaire, Clermont-Ferrand, France

Mots clefs : modèle canin, rétinite pigmentaire, atrophie progressive de la rétine, maladie liée à l'X

Résumé :

Les rétinites pigmentaires (RP) sont un groupe hétérogène de troubles rétiniens héréditaires qui conduisent à la cécité, avec des âges d'apparition, des progressions et des sévérités différents. La RP humaine, initialement caractérisée par la dégénérescence progressive des cellules photoréceptrices à bâtonnets, présente une grande hétérogénéité génétique avec plus de 90 gènes identifiés. Cependant, le diagnostic génétique reste encore inconnu pour environ un tiers des patients. De façon intéressante, les chiens sont également gravement touchés par des maladies rétiniennes, dont l'atrophie progressive de la rétine (APR), homologue de la RP chez l'homme. En effet, les RP et les APR présentent des signes cliniques, une physiopathologie et des résultats comparables, des méthodes de diagnostic similaires et, le plus souvent, des gènes orthologues sont impliqués. Nous avons décrit depuis plusieurs années une APR transmise selon un mode récessif lié au chromosome X dans la race Border collie, avec une prévalence estimée à 8%, et un ratio de chiens atteints mâles / femelles significativement différent (16% et 2%, respectivement).

L'objectif de cette étude est d'identifier le(s) gène(s) impliqué(s) et leur mutation(s) afin de mieux comprendre les bases moléculaires de l'APR et de fournir de nouveaux gènes candidats aux RP humaines liées à l'X. Plusieurs études génétiques classiques ont été réalisées (études de liaison génétique, GWAS) avec plus de 200 chiens atteints et indemnes (Cani-DNA : <http://dog-genetics.genouest.org>). Plus récemment, nous avons séquencé les génomes de 5 chiens appartenant à la même famille (trois mâles atteints et deux femelles porteuses). Ces séquences ont déjà été comparées aux génomes de plus de 330 chiens de 87 races ne présentant pas d'APR, grâce au consortium DVBDC. Nous avons ainsi identifié une centaine de variants de type SNV, mais aucun n'est annoté dans une région codante ou proche d'un gène. Ces variants doivent maintenant être validés sur un plus grand nombre de border collie atteints et indemnes. En parallèle, nous allons séquencer le génome de deux chiens atteints et d'un chien indemne âgé avec une technologie de séquençage « longs fragments » (Nanopore) afin d'identifier d'éventuelles altérations chromosomiques, non visibles par les méthodes de séquençage classiques.

Notre hypothèse principale reste que cette APR est une maladie récessive monogénique liée à l'X, peut-être le variant causal serait dans un élément régulateur, ce qui pourrait expliquer la variabilité des caractéristiques cliniques, l'âge d'apparition différent en fonction des chiens et l'évolution différentielle des lésions chez les femelles atteintes et entre les mâles et les femelles. Nous espérons que ce travail pourra conduire à la découverte d'un nouveau gène /nouvelle mutation et ainsi contribuer à une meilleure compréhension de cette maladie chez le chien et l'homme.

P050 : Description d'un modèle de prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pierre Pfirmann (1), jerome Aupy (2), Eva Jambon (3), Christian Combe (1), Claire Rigothier (1)

1. Néphrologie-transplantation-dialyse-aphérèses, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

2. Service de neurologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

3. Service d'Imagerie Médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : Sclérose tubéreuse de Bourneville

Résumé :

Introduction: La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique autosomique dominante rare. En raison des diverses manifestations de la STB et de leurs complications potentielles, une approche multidisciplinaires est recommandée pour la prise en charge des patients.

Objectif: L'objectif de notre étude était de réaliser une description précise de notre cohorte de patients adultes atteints de STB et d'évaluer notre modèle d'évaluation personnalisée et de prise en charge pluridisciplinaire.

Méthodes: L'ensemble des patients atteint d'une STB étaient inclus, l'ensemble de leurs données cliniques, biologiques et radiologiques étaient collectées. Une prise en charge pluridisciplinaire annuelle était réalisée pour ces patients sous forme d'une hospitalisation de jour (HDJ).

Résultats: 90 patients adultes du CHU de Bordeaux présentant une STB ont été inclus entre janvier 2000 et septembre 2018. L'âge médian des patients à l'inclusion était de 37 ans (27-47). 97% des patients présentaient des lésions cutanées, 89% des manifestations neurologiques, 83% des manifestations rénales et 100% des lésions dentaires avec des puits amélaire. Plus de la moitié des patients avaient des lésions osseuses ostéocondensantes (68%), des troubles neuropsychiatriques associés à la STB (64%) et une lymphangiomeiomyomatose (59%). Une approche multidisciplinaire de la STB a été développée, en HDJ avec un suivi personnalisé de l'ensemble des atteintes d'organe permettant un respect des recommandations pour le suivi des patients. L'évaluation de la qualité de vie des patients montre une détérioration de la santé mentale à 47% mais également physique à 43%. Les résultats étaient similaires chez leurs aidants. La satisfaction des patients était de 100%.

Conclusion: Nous avons obtenu une description précise d'une cohorte de patients adultes atteints de STB ainsi qu'une évaluation de la qualité de vie des patients et des aidants. Notre modèle d'évaluation permet une approche multidisciplinaire et personnalisée des patients avec un haut niveau de satisfaction.

Pièce jointe : figure QDV.pdf

P051 : Étude moléculaire par séquençage moyen débit d'un panel de gènes d'une cohorte de cas avec anomalies rénales sévères dépistées en prénatal

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Pénélope Jordan (1), Guillaume Dorval (1), Christelle Arrondel (2), Vincent Morinière (1), Marie-Pierre Audrezet (3), Laurence Michel (4), Audrey Putoux (5), Gaetan Lesca (5), Audrey Labalme (5), Mathilde Lefebvre (6), Sandra Whalen (6), Laurence Loeuillet (7), Jelena Martinovic (8), Tania Attie-Bitach (7), Elise Schaefer (9), Sophie Scheidecker (9), Laetitia Lambert (10), Claire Beneteau (11), Olivier Patat (12), Odile Boute Benejean (13), Arnaud Molin (14), Fabien Guimiot (15), Nicolas Fontanarosa (16), Mathilde Nizon (11), Cécile Jeanpierre (2), Sophie Saunier (2), Laurence Heidet (17)

1. APHP, Service de Génétique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris, France
2. Université de Paris, Laboratoire des Maladies Rénales Héritaires, Inserm U1163, Institut Imagine, Paris, France
3. Service de Génétique moléculaire, Hôpital Universitaire de Brest, UMR 1078, Génétique, Genomique et Biotechnologies, Brest, France
4. Service Biochimie Biologie Moléculaire Grand Est, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Lyon, France
5. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Lyon, France
6. APHP, Service de Génétique, Hôpital Universitaire Armand Trousseau, Paris, France
7. APHP, Service d' Embryofoetopathologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris, France
8. APHP, Service d' Embryofoetopathologie, Hôpital Universitaire Antoine Bécère, Clamart, France
9. Service de Génétique médicale, Institut de Génétique médicale d'Alsace, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
10. Service de Génétique médicale, Centre hospitalier régional Universitaire de Nancy, Nancy, France
11. Service de Génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France
12. Service de Génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France
13. Service de Génétique médicale, Hôpital Jeanne de Flandre, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille, France
14. Service de Génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France
15. APHP, Service d' Embryofoetopathologie, Hôpital Universitaire Robert Debré, Paris, France
16. Service de Gynécologie, Centre hospitalier de Grasse, Grasse, France
17. APHP, Service de Néphrologie Pédiatrique, Centre de Référence des Maladies Rénales Héritaires de l'Enfant et de l'Adulte (MARHEA) , Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris, France

Mots clefs : Génétique, diagnostic prénatal, ciliopathies, anomalies congénitales des reins et des voies urinaires, dysgénésies rénales tubulaires, DNAJB11, MYOCD, BICC1

Résumé :

Les maladies rénales dépistées par l'échographie fœtale représentent un groupe hétérogène de pathologies dont certaines ont une cause monogénique. Elles se présentent principalement sous forme d'anomalies de développement des reins et des voies urinaires ou de gros reins hyperéchogènes parfois kystiques. Leur sévérité est extrêmement variable. Elles peuvent être isolées ou syndromiques. L'existence de formes familiales a fait suspecter une composante génétique, hypothèse validée par l'identification de variations pathogènes dans un très grand nombre de gènes. L'identification des variations causales dans les formes monogéniques de ces pathologies est essentielle pour le conseil génétique. L'objectif de cette étude était d'évaluer la fréquence des causes monogéniques au sein d'une cohorte de 100 fœtus présentant des anomalies rénales sévères. Cinq fœtus présentaient une atteinte compatible avec une dysgénésie rénale tubulaire, 79 des anomalies de développement des reins et des voies urinaires (CAKUT) et 16 une atteinte rénale évoquant une ciliopathie (gros reins hyperéchogènes et/ou kystiques). Une analyse moléculaire a été réalisée par une technique de séquençage moyen débit d'un panel de gènes mis en place dans le laboratoire de génétique de l'hôpital Necker-Enfants malades, le panel « Rénome ». Chez les fœtus présentant une atteinte évocatrice de dysgénésie rénale tubulaire, des variations bialléliques de classe 4 des gènes *AGT* et *AGTR1* ont été identifiées chez deux fœtus, et des variations homozygotes de classe 3 des gènes *AGT*, *ACE* et *AGTR1* chez les trois autres fœtus. Des variations pathogènes responsables du phénotype ont été mises en évidence chez 10 fœtus avec anomalies de développement des reins et des voies urinaires (dans les gènes *PAX2*, *FRAS1*, *EYA1*, *MYOCD* et *BICC1*), et des variations de classe 3 dans le gène *GREB1L* ont également été identifiées chez trois fœtus avec agénésie rénale bilatérale. Une nouvelle variation de splice dans le gène *MYOCD*, associé chez les fœtus de sexe masculin à une mégavessie congénitale, a été identifiée chez deux jumeaux grâce à une technique de séquençage haut débit de cDNA issus de rein fœtal. Un diagnostic moléculaire a pu être établi chez 75% des fœtus avec un phénotype évocateur de ciliopathie, avec l'identification de variations pathogènes dans 11 familles (gènes *PKHD1*, *PKD1*, *PKD2*, *NPHP3*, *CEP290* et *TMEM67*). Ce travail a également permis de montrer qu'une variation bi-allélique du gène *DNAJB11* était associée au syndrome d'Ivemark II (OMIM #208540), ciliopathie fœtale sévère associant dysplasie rénale, hépatique et pancréatique. Au total, une variation causale ou possiblement causale a été identifiée dans 30% des cas, avec un taux diagnostique variable en fonction du phénotype et bien plus faible pour les CAKUT que pour les ciliopathies ou les dysgénésies rénales tubulaires.

P052 : Analyse du locus CYP21A2 par séquençage nouvelle génération : vers un nouveau standard pour le diagnostic moléculaire des blocs en 21-hydroxylase ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lilia LADDADA (1, 2), Fanny CHASSELOUP (3), Alexis PROUST (2), Anne GUIOCHON-MANTEL (2, 4), Peter KAMENICKY (5, 6), Jacques YOUNG (6, 4), Claire BOUVATTIER (7, 1), Jérôme BOULIGAND (2, 4)

1. Plateforme d'expertise maladies rares Paris-Saclay (APHP), Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
2. Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
3. 1- Université Paris-Saclay, Inserm « Physiologie et Physiopathologie Endocriniennes », Le Kremlin Bicêtre, FRANCE, Faculté de Médecine, Université Paris Saclay., LE KREMLIN BICETRE, France
4. UMR S 1185 Inserm et Faculté de Médecine Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre., Faculté de Médecine, Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
5. Unité UMRS1185, Faculté de Médecine Paris Sud Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France
6. Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction., Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
7. Service d'Endocrinologie Pédiatrique et CRMR développement génital, Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France

Mots clefs : Bloc en 21-hydroxylase, Séquençage haut débit, Validation de méthode.

Résumé :

Contexte : Le déficit en 21-hydroxylase (D21OH) par mutation de *CYP21A2* est une cause très fréquente d'hyperplasie congénitale des surrénales, une des maladies génétiques les plus fréquentes en France. Peu de laboratoires réalisent cette analyse, rendue compliquée par une région génomique très complexe avec un pseudogène (*CYP21A1P*). Le séquençage par Sanger après amplification spécifique reste la seule méthode communément utilisée et elle doit être combinée à une MLPA afin de rechercher des délétions/réarrangement du locus. L'analyse par diverses méthodes de séquençage nouvelle génération (NGS), théoriquement transposable dans de nombreux laboratoires, n'était à ce jour pas fiable.

Objectif : Développer et valider une méthode fiable, rapide et reproductible d'analyse de *CYP21A2* par NGS, facilement utilisable.

Méthode : L'amplification spécifique du locus *CYP21A2* est assurée par une unique PCR longue (4kb). Le locus est ensuite entièrement séquençé par NGS Illumina et analysé par un protocole bioinformatique spécifique.

Résultats : Nous avons analysé 100 patients avec (D21OH) avec cette méthode originale qui a été validée par comparaison à la technique de référence Sanger combinée à la MLPA. Cette comparaison des méthodes initiale (concordance > 90%) a permis d'optimiser le protocole final afin d'améliorer la détection des variants substitutions ou insertions/délétions. La détection des anomalies du nombre de copies est en cours d'optimisation et permettra éventuellement de s'affranchir de la MLPA.

Conclusion : Nous décrivons une méthode rapide et robuste d'analyse de *CYP21A2* par NGS. En raison de sa facilité de mise en œuvre, cette méthode serait utilisable dans la plupart des laboratoires de génétique.

P053 : Enhanced Collagen Deposition in the duodenum of patients affected with Hyaline Fibromatosis Syndrome and Protein Losing Enteropathy.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sabine Middendorp (1), Ben Pode-Shakked (2, 3), Annick Raas-Rothschild (4, 5), Dror S Shouval (6)

1. Regenerative Medicine Center, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht (UMCU), Utrecht, Pays-Bas
2. Institute of Rare Diseases, Edmond and Lily Safra Children Hospital ; Sheba Medical center, Tel Hashomer , Israël
3. Pediatric departement , Sackler School of medicine ; Tel Aviv University , Ramat Aviv , Ramat Aviv , Israël
4. Institute of Rare Diseases, Edmond and Lily Safra Children Hospital ; Sheba Medical center, Tel Hashomer , Israël
5. Pediatric departement , Sackler School of medicine ; Tel Aviv University , Ramat Aviv , Ramat Aviv , Israël
6. Institute of Gastroenterology , Nutrition and Liver Diseases. , Schneider Children's Medical Center, Petakh Tikva ., Petakh Tikva , Israël

Mots clefs : Hyaline fibromatosis syndrome ; protein losing enteropathy, ANTXR2

Résumé :

Hyaline fibromatosis syndrome (HFS), resulting from ANTXR2 mutations, is an ultra-rare disease that causes intestinal lymphangiectasia and protein-losing enteropathy (PLE). Here, we report on two patients with congenital diarrhea, severe PLE and unique clinical features resulting from deleterious ANTXR2 mutations. ANTRX2-deficient organoids failed to respond to the Anthrax toxin, while polarization, proliferation, differentiation, and monolayer formation of patient-derived or ANTXR2-KO organoids were comparable to control organoids. Nevertheless, Electron microscopy and second harmonic generation imaging showed abnormal collagen deposition in duodenal samples of these patients. Specifically, collagen VI, which is known to bind ANTXR2, was highly expressed in the duodenum of these patients. In conclusion, loss of ANTXR2-mediated signaling leads to collagen VI accumulation in the duodenum and abnormal extracellular matrix composition, which likely plays a role in development of PLE.

P054 : Néphropathies chroniques syndromiques ou non syndromiques de l'adulte : intérêt du séquençage de génome entier en soin.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Laurent Mesnard (1, 2), Jean-Madeleine de Sainte Agathe (3), Alice Doreille (1), Emilie Cornec-Le Gall (4), Anne-Marie Guerrot (5, 6), Ivona Milic (7), Manon Godin (8), Nicolas Bénichou (9), Sandrine Vuillaumier Barrot (10), Eric Le Guern (3, 11), Anne-Sophie Lebre (3, 11)

1. Département de néphrologie , APHP.Sorbonne Université, Hôpital Tenon, Paris, France
2. RCP G4-Idf & RCP MARHEA, réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) régionale de prescription, Laboratoire France médecine génomique SeqOIA, Paris, France
3. Département de génétique médicale , AP-HP Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
4. Service de Néphrologie, Hémodialyse et Transplantation Rénale, Hôpital la Cavale Blanche, CHRU de Brest, Brest, France
5. Inserm U1245 , Normandie Univ, UNIROUEN, Rouen, France
6. Rouen University Hospital, Department of Genetics and Reference Center for Developmental Disorders, CHU Rouen, Rouen, France
7. Service de Néphrologie, CHU Amiens, Amiens, France
8. Service de Génétique, CHU Caen, Caen, France
9. Service de néphrologie et hémodialyse, APHP_Hôpital européen Georges-Pompidou HEGP, Paris, France
10. Service de Biochimie Métabolique et Cellulaire et Génétique, APHP_Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France
11. Laboratoire de Biologie Médicale multi-site SeqOIA, Laboratoire France médecine génomique SeqOIA, Paris, France

Mots clefs : Rein, Néphropathies chroniques de l'adulte, PFMG2025, Génome, Plateforme SeqOIA, Filière de santé maladies rares ORKID

Résumé :

Environ 10 à 20 % des patients adultes souffrant d'insuffisance rénale chronique n'ont pas de diagnostic étiologique précis et sont donc porteurs de maladies rénales d'origine indéterminées (MRI). Même en absence d'histoire familiale, 10 à 30% des MRI sont des maladies rares d'origine génétique.

Au sein d'APHP.Sorbonne Université, le service de néphrologie de l'Hôpital Tenon a mis en place la consultation de néphrogénomique de l'adulte et la réunion de concertation pluridisciplinaire de prescription « RCP G4-Idf » rattachée au laboratoire France médecine génomique SeqOIA. Afin de prendre en charge ces patients, le laboratoire du département de génétique médicale a mis en place une nouvelle activité de génétique moléculaire en 2020.

Vingt patients adultes avec MRI ont été inclus via cette consultation de néphrogénomique et via la RCP G4-Idf /MARHEA dans le cadre de la pré-indication « Néphropathies chroniques » de la Filière de santé maladies rares ORKID dans le cadre du PFMG2025. Un séquençage de génome complet (WGS) a été réalisé pour ces 20 patients [en solo (1), duo (3), trio (11) ou quatuor (5)]. Dix patients (50%) étaient porteurs de néphropathies dites non syndromiques. Quinze patients (75%) avaient eu accès à une ACPA ou à un séquençage de gènes isolés, panels ou exome. Seul cinq patients (25%) n'avaient eu aucun test génétique au préalable. Un résultat concluant a été rendu pour 3 des 20 patients (15%). Deux CNV et un SNV ont été identifiés : une délétion de 1,8Mb emportant le gène *PHF21A* permettant d'expliquer uniquement la déficience intellectuelle d'un patient avec néphropathie syndromique, une délétion de 4252pb dans le gène *INF2* chez un patient permettant d'expliquer sa maladie de Charcot-Marie-Tooth avec glomérulosclérose et un SNV intronique profond classé en « classe 3+ » dans le gène *COL4A5* chez un patient avec syndrome d'Alport. Ce variant intronique profond est prédit comme pathogène et la validation sur fibroblastes de peau est en cours dans l'équipe du Pr C. Antignac. Un résultat non conclusif a été rédigé pour 17 des 20 patients. Le délai de rendu de résultat qui a pu être récemment abaissé à 2 mois entre réception du prélèvement et génération du compte-rendu. Une ré-analyse des données de WGS sera faite annuellement pour ces patients en fonction de l'évolution des connaissances et des nouvelles performances du pipeline bio-informatique GLeaves.

L'analyse de WGS a permis de poser de nouveaux diagnostics avec la détection de CNV de taille < 5kb qu'il est possible de borner finement et de SNV intronique profond, variants qui n'étaient pas recherchés par les examens habituels. Nos résultats suggèrent qu'un WGS fait en première intention est une option performante en termes de rendement diagnostique et de délai de génération d'un compte-rendu, puisqu'il permet de détecter tous les types de variants du génome humain détectables à une profondeur de lecture de 40X et peut être relu *a posteriori*.

P055 : Déficit thyroïdarien isolé : IGSF1 cause génétique principale, 6 nouveaux variants pathogènes

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Rachel FOURNEAUX (1, 2), Morgane PERTUIT (3), Sarah CASTETS (4), Rachel REYNAUD (5, 6), Anne BARLIER (5, 7), Thierry BRUE (5, 8), Frederic CASTINETTI (8, 5), Alexandru SAVEANU (7, 5)

1. MMG, AMU-INSERM U1251, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université, Marseille, France
2. Endocrinologie et CRMR HYPO, AP-HM Hôpital Conception, Marseille, France
3. Laboratoire de Biologie Moléculaire, AP-HM Hôpital Conception, MARSEILLE, France
4. Pédiatrie et CRMR HYPO, AP-HM Hôpital Timone et Hôpital Conception, Marseille, France
5. MMG, AMU-INSERM U1251, Faculté de Médecine, Aix-Marseille Université, MARSEILLE, France
6. Pédiatrie et CRMR HYPO, AP-HM Hôpital Timone et Hôpital Conception, MARSEILLE, France
7. Laboratoire de Biologie Moléculaire et CRMR HYPO, AP-HM Hôpital Conception, MARSEILLE, France
8. Endocrinologie et CRMR HYPO, AP-HM Hôpital Conception, MARSEILLE, France

Mots clefs : hypophyse, déficit hormonal, TSHb, TRHR, IGSF1, déficit thyroïdarien, déficit somatotrope

Résumé :

Introduction

Le déficit hypophysaire thyroïdarien (TSHD) est une pathologie rare. Il peut être isolé (ITSHD), secondaire à des anomalies de gènes impliqués dans la biosynthèse de la TSH (*TRHR*, *TSHB*), ou associé à d'autres déficits hypophysaires (déficit combiné CPHD). Le gène *IGSF1* est devenu la cause génétique identifiée la plus fréquente, mais les phénotypes décrits sont variables : le TSHD constant mais de profondeur variable chez les hémizygotés est fréquemment associé à d'autres déficits hypophysaires et une macrorchidie ; les hétérozygotés présentant des traits biochimiques d'ITSHD dans une minorité des cas. Les mutations de *TBL1X* peuvent induire un ITSHD associé à une surdité.

Objectifs et méthodes

L'objectif principal était de déterminer dans une large cohorte du réseau Genhypopit (1500 cas index des déficits hypophysaires) la prévalence des causes génétiques d'ITSHD et de TSHD associés à un déficit somatotrope (TSHDGH) par analyse NGS en panel (gènes *TSHB*, *TRHR*, *IGSF1*, *TBL1X*, ainsi que 12 gènes impliqués dans les CPHD). Les variants retrouvés ont été classés selon la classification ACMG et NGS-Diag. Les variants SNV de classe 3, 4 et 5 ont été contrôlés par s qu n age Sanger et les CNV par MLPA. L'objectif secondaire était de déterminer les variations phénotypiques des patients présentant des variants d'*IGSF1*.

Résultats

Un total de 64 cas index (22 ITSHD et 42 TSHDGH) ont été inclus dans cette cohorte. Une cause génétique a été identifiée chez 26,5 % des patients dont 36,3 % dans le groupe des ITSHD (*TSH * et *IGSF1*) et 21,4 % dans les TSHDGH (*IGSF1*, *TSH *, *TRHR*, *GH1*, *POU1F1* et *PROP1*). Dans 42 % des cas au total (75% pour ITSHD) des variants pathogènes du gène *IGSF1* sont impliqués (6/7 nouveaux). La transmission est récessive liée à l'X. Tous les hommes présentaient un phénotype, les femmes porteuses sont indemnes.

Conclusion

Nous rapportons ici les résultats d'analyse génétique d'une large cohorte d'ITSHD et TSHDGH

non syndromiques. Les mutations d'IGSF1 représentent la cause génétique majoritaire des ITSHD et contribuent de façon significative au TSHDGHD. Si le TSHD est le trait constant, l'âge de diagnostic est variable, notamment avec une présentation néonatale possible, et la macroorchidie est absente chez les patients d'âge pédiatrique. Par ailleurs, un GHD est associé chez des patients présentant des variants pathogènes de gènes « classiques » d'ITSHD (TSHB et TRHR), posant la question de l'adaptation du panel des gènes pour les CPHD. Aucun variant n'a été identifié dans le gène TBL1X.

P056 : Etude monocentrique, par exome ciblé chez 112 enfants, de l'architecture génétique des DSD 46,XY.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Thomas HUBY (1, 2), Tristan AVRIL (3), Anne Sophie LAMBERT (3, 2), Alexis PROUST (1), Lilia LADDADA (4, 1), Lucie TOSCA (5), Jacques YOUNG (6, 2), Anne GUIOCHON-MANTEL (1, 2), Agnès LINGLART (3, 4), Claire BOUVATTIER (3, 4), Jérôme BOULIGAND (1, 2)

1. Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
2. UMR S 1185 Inserm et Faculté de Médecine Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre., Faculté de Médecine, Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
3. Service d'Endocrinologie Pédiatrique et CRMR développement génital, Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
4. Plateforme d'expertise maladies rares Paris-Saclay (APHP), Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
5. Service d'Histologie, Embryologie et Cytogénétique, Hôpital Bécère, APHP.Université Paris Saclay., Clamart, France
6. Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction., Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France

Mots clefs : DSD 46,XY, dysgénésie gonadique, séquençage haut débit, exome ciblé.

Résumé :

Etude monocentrique, par exome ciblé chez 112 enfants, de l'architecture génétique des DSD 46,XY.

Huby Thomas*, Avril Tristan*, Lambert Anne-Sophie, Proust Alexis, Laddada Lilia, Lucie Tosca, Young Jacques, Guiochon-Mantel Anne, Linglart Agnès, Bouvattier Claire**, Bouligand Jérôme**. *co-premiers auteurs, **co-derniers auteurs.

Contexte : Les DSD pour « Disorders of Sex Development » sont des pathologies regroupant un grand nombre de situations médicales congénitales où le développement du sexe chromosomique, gonadique ou anatomique est atypique. Ce développement est régulé par de nombreux gènes et la recherche étiologique par séquençage nouvelle génération (NGS) est devenue le standard pour le diagnostic moléculaire de ces maladies.

Objectifs : Étudier l'architecture génétique des DSD 46,XY et discuter de l'intérêt de l'exome ciblé par NGS pour certaines catégories de patients.

Patients : 112 patients avec DSD 46,XY ont été inclus dans notre étude monocentrique : 13 patients dans un groupe de DSD 46,XY syndromiques, 44 dans un groupe avec retard de croissance intra-utérin, 21 dans un groupe DSD 46,XY isolé avec dysgénésie gonadique (AMH < 250 pmol/l) et 34 dans un groupe DSD 46,XY isolé sans dysgénésie gonadique (AMH > 250 pmol/l).

Méthodes : Analyse par exome ciblé (EC) d'un panel de 39 gènes. Deux approches : Analyse supervisée (AS), interprétation des variants génétiques selon la classification ACMG 2015 ; Analyse non supervisée (ANS) de l'ensemble des données génotypiques de notre cohorte.

Résultats : Au cours de l'AS, des variants pathogènes ou probablement pathogènes (classe 4 ou 5) ont été identifiés chez 25 patients soit 22,3% (IC₉₅[14,6%-30%]), des variants de signification inconnue (classe 3) chez 42 patients soit 37,5% (IC₉₅[28,5%-46,5%]) et des variants probablement bénins ou bénins (classe 2 ou 1) chez 45 patients soit 40,2% (IC₉₅[31,1%-49,3%]). Entre les 4 groupes, il n'a pas été retrouvé de différence significative du nombre de variants de classe 4 ou 5, de classe 3 et de classe 2 ou 1. L'AS confirme que *NR5A1/SF1* est le gène principal responsable des DSD 46,XY avec dysgénésie gonadique. Parallèlement, l'ANS a permis d'identifier des variants de classe 3 qui sont candidats prioritaires pour une ré-interprétation ultérieure.

Conclusion/Perspectives : Après EC, plus de 75% des patients DSD 46,XY restent dans l'errance diagnostique. Dans ce contexte, la poursuite de ces analyses par séquençage complet de génome dans le cadre de la préindication France Médecine Génomique « Anomalies sévères de la différenciation sexuelle d'origine gonadique et hypothalamo-hypophysaire » constitue une véritable opportunité.

P057 : Identification par étude d'association génome entier (GWAS) de deux nouveaux loci impliqués dans l'insuffisance cardiaque par cardiomyopathie dilatée en 3p25.1 et 22q11.23

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

SOPHIE GARNIER (1), Magdalena Harakalova (2, 3), Stefan Weiss (4, 5), Michal Mokry (2, 6), Richard Isnard (1, 7), Laëtitia Duboscq-Bidot (1), Michel Komajda (1, 8), François Cambien (9), Jean-François Deleuze (10, 11), Marcus Dörr (5, 12), Folkert Asselbergs (2, 13), Eric Villard (1), David-Alexandre Trégouët (9), Philippe Charron (1, 14)

1. UMR-S1166, ICAN, Institut de Cardiométabolisme et Nutrition, Sorbonne Université/INSERM, Paris, France
2. Département de Cardiologie, Division Coeur et poumons, Centre médical universitaire d'Utrecht, Utrecht, Pays-Bas
3. Centre de médecine régénérative, Centre médical universitaire d'Utrecht, Utrecht, Pays-Bas
4. Institut interfacultaire de Génétique et de Génomique Fonctionnelle, Département de Génomique Fonctionnelle, Université de Médecine de Greifswald, Greifswald, Allemagne
5. DZHK (Centre allemand de recherche cardiovasculaire), site partenaire de Greifswald, Université de Médecine de Greifswald, Greifswald, Allemagne
6. Laboratoire de cardiologie expérimentale, Centre médical universitaire d'Utrecht, Utrecht, Pays-Bas
7. Département de Cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
8. Département de Cardiologie, Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph, Paris, France
9. Centre de recherche Bordeaux Population Health, Université de Bordeaux, Bordeaux, France
10. Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de Biologie François Jacob, CEA/Université Paris-Saclay, Evry, France
11. Centre d'Etude du Polymorphisme Humain, Fondation Jean Dausset, Paris, France
12. Département de Médecine interne B, Université de Médecine de Greifswald, Greifswald, Allemagne
13. Institut des Sciences Cardiovasculaires, Faculté des sciences de la santé des populations, Collège universitaire de Londres, Londres, Royaume-Uni
14. Département de Génétique, Centre de Référence Maladies Cardiaques Héritaires ou Rares, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : Cardiomyopathie dilatée, Insuffisance cardiaque, GWAS, Séquençage 4C, Score de risque génétique

Résumé :

Résumé

Introduction. La cardiomyopathie dilatée (CMD) est l'une des causes principales de l'insuffisance cardiaque systolique et, de ce fait, un problème majeur de santé publique.

Objectif. Le but de cette étude était d'améliorer nos connaissances et notre compréhension des causes génétiques de la cardiomyopathie dilatée.

Méthodes. Nous avons mené une étude d'association pan-génomique, combinée à une imputation sur les données 1000Genome, pour 2719 cas sporadiques de CMD et 4440 contrôles, tous d'origine européenne, sur 9 152 885 SNPs. Cette étude d'association a été complétée par une étape de réplication des signaux significatifs dans deux autres cohortes européennes. Nous avons ensuite recherché, au sein des nouveaux loci identifiés, les meilleurs gènes candidats, en nous basant sur une stratégie de sélection dédiée. Cette stratégie inclue des recherches *in silico* dans les bases de données publiques (expression tissu spécifique des gènes, loci de caractères quantitatifs, QTL, liés aux niveaux d'expression et/ou de méthylation) ainsi que des analyses fonctionnelles de séquençage 4C sur des cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites. Un score de risque génétique (GRS) a également été construit à partir du nombre d'allèles à risque pour chaque locus impliqué.

Résultats. L'étude d'association génomique suivie de l'étape de réplication ont permis d'identifier deux nouveaux loci pour la CMD, en 3p25.1 (meilleur signal rs62232870 avec une $p = 8.7 \times 10^{-11}$ et 7.7×10^{-4} dans les phases exploratoires et de réplication, respectivement) et 22q11.23 (meilleur signal rs7284877, avec une $p = 3.3 \times 10^{-8}$ et 1.4×10^{-3} , dans les phases exploratoires et de réplication, respectivement), tout en confirmant deux loci précédemment identifiés, *BAG3* and *HSPB7*. Le GRS construit à partir de ces 4 loci révèle une augmentation par plus de 3 du risque de CMD pour les individus avec 8 allèles à risque comparés à ceux n'en présentant que 5 (médiane de la population de référence) et une diminution par 5 du risque pour ceux n'en présentant qu'un. Au locus 3p25.1, notre stratégie de sélection pointe *SLC6A6* comme le meilleur gène candidat. Ce gène code un transporteur de la taurine, métabolite dont l'implication dans la dysfonction cardiaque et la CMD est soutenue par de nombreuses observations chez l'homme et l'animal. Au locus 22q11.23, cette même stratégie suggère que *SMARCB1* est le meilleur candidat.

Conclusion. Cette étude fournit de nouvelles pistes sur l'architecture génétique de la cardiomyopathie dilatée tout en mettant en lumière de nouvelles voies biologique sous-jacente de l'insuffisance cardiaque, avec un potentiel pour des perspectives thérapeutiques en particulier *via* la modulation de la taurine.

Pièce jointe : Assise-Genetique-2022_22092021.docx

P058 : Atteinte du tissu conjonctif et anomalies cardiovasculaires chez les patients atteints d'hétérotopie nodulaire périventriculaire liée au gène FLNA

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Clarisse BILLON (1, 2), Salma ADHAM (3, 2), Natalia HERNANDEZ POBLETE (4), Anne LEGRAND (3, 2), Michael FRANK (3), Laurent CHICHE (5), Stéphane ZUILY (6), Karelle BENISTAN (7), Laurent SAVALÉ (8), Khaoula ZAAFRANE-KHACHNAOUI (9), Anne-Claire BREHIN (10), Laurence BAL (11), Tiffany BUSA (12), Mélanie FRADIN (13), Chloé QUELIN (14), Bertrand CHESNEAU (15), Denis WAHL (16), Patricia FERGET (17), Cyril GOIZET (17), Tristan MIRAULT (18), Xavier JEUNEMAÎTRE (3, 2), Juliette ALBUISSON (3, 19)

1. Laboratoire de Génétique, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
2. Inserm, PARCC, Université de Paris, Paris, France
3. Centre de référence des maladies vasculaires rares, Département de Génétique, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
4. Génétique, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, Bordeaux, France
5. Service de Chirurgie Vasculaire, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
6. Service de médecine Vasculaire, CHRU de Nancy, Nancy, France
7. Génétique, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France
8. Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Kremlin-Bicêtre, France
9. Medical Genetics Unit 2, L'Archet Hospital, Nice, France
10. Département de Génétique, CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, CHU de Rouen, Rouen, France
11. Regional reference center in Marfan and Related Syndroms, Aortic Center, Timone hospital, Marseille, France
12. Génétique Médicale, Timone Hospital, Marseille, France
13. Service de Génétique Clinique, Hôpital Sud, CHU Rennes, Rennes, France
14. Service de Génétique Clinique, Hôpital Sud, CHU Rennes, Rennes, France
15. Service de génétique médicale, Hôpital Purpan, CHU de Toulouse, Toulouse, France
16. Vascular Medicine Division and Regional Competence Center for Rare Vascular And Systemic Autoimmune Diseases, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Nancy, France
17. Génétique Médicale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, Bordeaux, France
18. Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
19. Département de Biologie et Pathologie des Tumeurs, Centre Georges François Leclerc, Dijon, France

Mots clefs : FLNA, maladie du tissu conjonctif, Anévrisme aortique, Ehlers-Danlos, anomalies cardiovasculaire

Résumé :

L'hétérotopie nodulaire périventriculaire de type 1 (PVNH1) est une maladie rare dominante liée à l'X, due à une perte de fonction du gène *FLNA* et l'épilepsie en est sa manifestation principale. Des atteintes cardiovasculaires (CV) et des anomalies du tissu conjonctif (CTD) peuvent s'y associer mais leurs fréquences et distributions sont mal connues.

L'objectif est d'évaluer les caractéristiques CV et CTD chez les patients présentant une perte de fonction confirmée du gène *FLNA*.

Une approche rétrospective systématisée portant sur 32 critères cliniques et paracliniques a été utilisée pour définir leur fréquence et leur distribution, au-delà du tableau neurologique. Nous avons évalué les présentations cliniques des patients présentant au moins un signe CV ou CTD, à partir de trois cohortes indépendantes : 10 patients du Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, 23 patients du laboratoire national de diagnostic de référence pour les filaminopathies-A, et 59 patients issus de notre revue de la littérature.

La présence d'une hétérotopie nodulaire périventriculaire était confirmée chez 95% (n= 87/92) et n'a pas pu être recherchée chez 4 patients. La moitié des patients ne présentaient pas de symptôme neurologique. 3/4 avaient une présentation syndromique (CV et/ou CTD). Les anomalies CV se distribuaient, en anévrismes ou dilation aortiques pour 3/4 des patients, persistance du canal artériel pour 1/3 et communications interventriculaire et interauriculaire pour 1/3. Les anomalies CTD touchaient 3/4 des patients dont 67% d'hyperlaxité articulaire et 40% d'hyperélasticité cutanée.

Aucune relation génotype/phénotype n'a pu être mise en évidence, mais un enrichissement de variations faux-sens dans le domaine CH1 de la protéine a été identifié.

Notre étude confirme que les anomalies CV et CTD sont fréquentes et associées chez les patients PVNH1 et que l'atteinte neurologique n'est pas systématiquement présente. Ces atteintes CTD et/ou CV devraient être recherchées devant toute PVNH1, en raison de la prévalence et de la gravité de la maladie aortique dans cette affection. Par ailleurs, devant un tableau clinique d'aortopathie syndromique nous proposons que l'analyse moléculaire du *FLNA* soit réalisée même en l'absence d'épilepsie ou autre signe neurologique. Une IRM cérébrale pourrait être réalisée pour étayer l'hypothèse de PVNH1 notamment en cas de variant de signification incertaine dans *FLNA*. Enfin, malgré l'hérédité dominante liée à l'X, nos données suggèrent qu'un phénotype évocateur chez un patient masculin ne devrait pas exclure cette hypothèse diagnostique.

Pièce jointe : Abstract Assises 2022 - FLNA-ComOrale.docx

P059 : Apport du séquençage du génome: Implication du gène FBXO32 dans une Cardiomyopathie Dilatée Récessive

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pascale RICHARD (1, 2), Flavie ADER (3, 4), Céline BORDET (5), Marion MASINGUE (6), Julie PROUKHNITZKY (7), Jean Francois PRUNY (8), pascal DE GROOTE (9), Corinne METAY (10), Teresinha EVANGELISTA (11, 12), Virginie SAILLOUR (13), Philippe CHARRON (14, 15)

1. UF Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie Métabolique, Paris, (F-75013), France, Groupe Hospitalier Pitié- Salpêtrière, Paris, France
2. INSERM UMR_S1166 and ICAN institute, Groupe Hospitalier Pitié- Salpêtrière, Paris, paris, France
3. UF Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie Métabolique, Paris, (F-75013), France, GH Pitié- Salpêtrière, AHP, , Paris, France
4. Département 3, UP de Biochimie ; UFR de Pharmacie, , Université de PARIS, Paris, France., Paris, France
5. Service de Génétique Clinique, CHU Pitié Salpêtrières- Charlesfoix, PARIS, France
6. AHP, Service de Neuromyologie, Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié- Salpêtrière, Paris, PARIS, France
7. Département de Génétique, Centre de Référence des Maladies Cardiaques héréditaires, Groupe Hospitalier Pitié- Salpêtrière, PARIS, Paris , France
8. Département de Génétique, Centre de Référence des Maladies Cardiaques héréditaires, Groupe Hospitalier Pitié- Salpêtrière, PARIS, Paris, France
9. Service de Cardiologie,, CHRU de Lille, Bd du Pr Leclerc, Lille, FR, Lille, France
10. UF Cardiogénétique et Myogénétique, Service de Biochimie Métabolique, Paris, (F-75013), France, Groupe Hospitalier Pitié- Salpêtrière, Paris, Paris, France
11. Laboratoire de Morphologie Neuromusculaire, , AHP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Institut de Myologie, , Paris, France
12. Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France , Groupe Hospitalier Pitié- Salpêtrière, PARIS, Paris, France
13. LBMMS SeqOIA, , AHP- Hôpital Broussais, Bâtiment Leriche, Paris, Paris, France
14. Département de Génétique, DMU BIOGEM, Hopitaux Universitaires de la Pitié Salpêtrière, Paris, France
15. Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héréditaires ou Rares, , Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France., Paris, France

Mots clefs : Cardiomyopathie dilatée, génome, FBXO32

Résumé :

Introduction : La cardiomyopathie Dilatée (CMD) est une cause majeure d'insuffisance cardiaque, avec dysfonction systolique du myocarde et dilatation ventriculaire. Elle est transmise le plus souvent selon un mode autosomique dominant. Les gènes impliqués sont des gènes codant pour les protéines du sarcomère, des protéines membranaires, du cytosquelette ou nucléaires. La moitié des patients reste sans diagnostic moléculaire et dans les formes familiales avérées, l'élargissement du séquençage au génome entier dans le cadre de la préindication « Cardiomyopathies héréditaires » devrait permettre d'associer ces phénotypes à de nouveaux gènes ou bien d'identifier des variants pathogènes dans les régions mal ou non interprétées des gènes déjà reliés à la maladie.

Patients et méthodes : Nous rapportons l'analyse d'une famille originaire de Tunisie dans laquelle les parents asymptomatiques ont 2 enfants, un garçon et une fille qui présentent une CMD biventriculaire d'évolution rapide. L'analyse d'un panel de 71 gènes étant négative, la famille a été adressée pour un séquençage du génome entier au Laboratoire de Médecine génomique SeqOIA dans le cadre du PFMG2025.

Résultats : Le garçon a été hospitalisé à 28 ans pour insuffisance cardiaque. Le bilan retrouve une dysfonction bi-ventriculaire (FEVG, 17%, FEVD 16%). Quelques semaines plus tard le patient est transplanté dans un contexte de choc cardiogénique. Sa sœur présente à 21 ans une dyspnée d'effort. Le bilan conduit au diagnostic de CMD bi-ventriculaire (FEVG 17%, FEVD 15%). Deux mois après, dégradation hémodynamique et la patiente est transplantée en urgence. Il est noté un myosis congénital chez les deux patients. L'exploration neuromusculaire est en cours suite à une rhabdomyolyse post transplantation chez le garçon.

L'interprétation du génome dans cette famille identifie pour la première fois un variant nonsense c.904C > T (p.Arg302*) dans le gène *FBXO32* (NM_058229.3) à l'état homozygote chez les 2 patients et transmis par chacun des parents hétérozygotes. Ce variant présente les arguments de pathogénicité (PVS1, PS3, PM2, PM3, PP1, PP3, PP4, PHRED : 41) et est absent de GnomAD. Le gène *FBXO32*, qui code pour la protéine F-box only protein 32 (ATROGIN1), avait été publié dans une seule famille de CMD récessive mais non encore acté par le consortium ClinGen comme causale. Les F-box protéines constituent une des sous unités du complexe "Ubiquitine protein ligase" et cette protéine pourrait être également impliquée dans la régulation d'autres protéines majeures de cardiomyopathies comme c-MyBPC3.

Discussion : L'identification, par l'analyse du génome, d'un variant nonsense homozygote dans le gène *FBXO32*

permet d'accroître le spectre des gènes responsables de formes récessives de CMD d'évolution rapide, et permet ainsi un conseil génétique familial. La fonction de ce gène au sein du système ubiquitine-protéasome constitue de nouvelles cibles diagnostiques mais aussi thérapeutiques pour la CMD.

P060 : Altérations bi-alléliques du gène *PLXND1* dans 4 familles avec cardiopathies complexes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anne GUIMIER (1), Stephen BRADDOCK (2), Erin TORTI (2), Luis A. PEREZ-JURADO (3), Patricia MUNOZ CABELLO (3), Karen STALS (4), Sally Ann LYNCH (5), Sian ELLARD (4), Cecile MULLER (6), Christine BOLE-FEYSOT (7, 8), Patrick NITSCHKE (9), Myriam OUFADDEM (10), Fanny BAJOLLE (11), Damien BONNET (12), Stanislas LYONNET (13), Loïc de PONTUAL (10), Jeanne AMIEL (13, 14), Chris GORDON (13)

1. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP.CUP, Paris, France
2. , Saint Louis University, Saint Louis, Etats-Unis
3. Genetics Service , Hospital del Mar, Universitat Pompeu Fabra, Barcelone, Espagne
4. Exeter Genomics Laboratory, Royal Devon & Exeter NHS Hospital, Exeter, Royaume-Uni
5. OLCHospital, OLCH, Dublin, Irlande
6. Service de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
7. Plateforme de Génomique, Institut Imagine, Paris, France
8. , Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité University, Paris, France
9. Plateforme de Bioinformatique, Inserm U1163 Institut Imagine, Paris, France
10. Inserm U1163, Institut Imagine, Paris, France
11. Service de Cardiopédiatrie, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP.CUP, Paris, France
12. service de cardiopédiatrie, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP.CUP, Paris, France
13. Inserm U1163, Institut Imagine, Paris, France
14. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP.CUP, Paris, France

Mots clefs : tronc artériel commun, cardiopathie complexe, *PLXND1*, morphogénèse cardio-vasculaire, voie plexin-semaphorine

Résumé :

Le tronc artériel commun (TAC) est une cardiopathie congénitale rare résultant d'un défaut de septation de la voie d'éjection du cœur et associée à une morbidité et une mortalité importante. Nous rapportons une cohorte de 7 patients issus de 3 familles indépendantes présentant une récurrence de TAC, associé à d'autres anomalies cardio-vasculaires : retour veineux pulmonaire anormal, interruption de l'arche aortique ou hypoplasie du ventricule gauche. Des variations faux-sens ou perte de fonction, bi-alléliques, du gène *PLXND1* ont été identifiées dans ces 3 familles par séquençage d'exome. De plus, un variant faux-sens homozygote de *PLXND1* a été identifié chez 2 fœtus d'une même famille qui présentaient un ventricule unique avec voie d'éjection unique pour l'un et une hypoplasie d'un ventricule pour l'autre fœtus.

PLXND1 est un récepteur transmembranaire des sémaphorines de classe 3 fortement exprimé dans les cellules endothéliales vasculaires et cardiaques. Ainsi, en accord avec la publication de Ta-Shma et al, en 2013, rapportant une famille avec récurrence de TAC isolé et mutation faux-sens homozygote de *PLXND1*, et avec le modèle murin *plexinD1*^{-/-} qui présente une malformation de la voie d'éjection du cœur avec un TAC et anomalies des arcs aortiques, cette cohorte confirme le rôle causal des altérations bi-alléliques de *PLXND1* dans les cardiopathies congénitales et élargit le spectre de ces malformations du TAC au ventricule unique.

Des variants faux-sens *de novo* de *PLXND1* ont été rapportés par Tomas-Roca et al, en 2015 comme responsables d'un syndrome de Moebius sans malformation cardiaque. Aucun des parents hétérozygotes pour les variants identifiés de notre cohorte ne présente de syndrome de Moebius, remettant en cause l'implication de *PLXND1* dans cette pathologie.

Enfin, sur le plan morphogénétique, le TAC est une cardiopathie conotruncale connue pour résulter d'un défaut de migration, survie et/ou prolifération des cellules de la crête neurale cardiaque. Cependant, le modèle murin knockout (KO) conditionnel de *plexinD1* dans les cellules de la crête neurale n'entraîne pas de malformation cardiaque, alors que les souris KO conditionnel dans les cellules endothéliales reproduisent le phénotype du KO complet avec un TAC associé à des anomalies vasculaires et squelettiques (Zhang et al, 2009).

L'ensemble de ces données souligne l'importance de la voie plexin-semaphorine dans le développement cardio-vasculaire chez l'homme et le rôle de l'endothélium dans la morphogénèse de la voie d'éjection du cœur.

Pièce jointe : abstract assises *PLXND1* 4 familles 011021.pdf

P061 : Caractérisation épigénétique de cellules musculaires lisses différenciées à partir d'iPSC : un modèle cellulaire pour l'étude de diverses maladies artérielles à génétique complexe

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Adrien Georges (1), Lu Liu (1), Takiy Berrandou (1), Charlène Jouve (1), Jean-Sébastien Hulot (1), Nabila Bouatia-Naji (1)

1. PARCC Inserm U970, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : iPSCs, smooth muscle cells, differentiation, regulation, genomics

Résumé :

Introduction

Smooth muscle cells (SMCs) capacity to switch between proliferative (synthetic) and quiescent (contractile) phenotypes is a widely studied mechanism in cardiovascular disease. Primary SMCs tend to lose many physiological features in culture, which makes the study of their contractile function challenging. Recently, an optimized protocol of induced pluripotent stem cells (iPSCs) differentiation into contractile SMCs was described. Here we aimed at defining the transcriptomic and open chromatin dynamics during the acquisition of SMCs phenotypes.

Methods

We differentiated 4 human iPSC lines (2 males, 2 females) towards either contractile (Repsox induced) or synthetic (PDGF-BB/TGF- β induced) SMC phenotypes using a 24-days protocol. We performed RNA-Seq and assay for transposase accessible chromatin (ATAC)-Seq at 6 time points of differentiation. We compared gene expression and open chromatin profiles between them and to existing datasets of primary human SMCs and artery tissues.

Results

iPSCs derived SMCs showed expected morphology and positive expression of SMC markers. Synthetic SMCs exhibited greater capacity of proliferation, migration and lower calcium release capacity, compared to contractile SMCs. RNA-Seq results showed that multiple disease-associated genes involved in the contractile function of arteries, including smooth-muscle myosin heavy chain (*MYH11*), myosin light chain kinase (*MYLK*) and angiotensin type 1 receptor (*AGTR1*) genes, were highly expressed in contractile compared to synthetic SMCs. Interestingly, multiple genes coding for extracellular matrix components were also enriched in contractile SMCs. Analysis of transcriptomic and open chromatin profiles suggests contractile SMCs retained a high level of activity for transcription factors involved in vascular smooth muscle development. Synthetic SMCs however presented open chromatin profiles similar to cultured primary SMCs. Open chromatin regions of contractile SMCs were highly enriched in variants associated to vascular diseases such as hypertension, spontaneous coronary artery dissection and intracranial aneurysm, whereas synthetic SMCs were more enriched for variants associated to peripheral artery disease and aortic aneurysm.

Conclusions

Differentiation of SMCs from iPSC using two complementary protocols provides valid cellular models suitable for the study of a variety of vascular diseases. Utilization of these cells in combination with genome-editing tools is a promising approach to the study of complex regulatory mechanisms at genetic risk loci while taking into account phenotypic variability of arterial cellular components.

P062 : Altération de la fonction de pseudo tissus cardiaques générés à partir de cellules iPSC éditées par CRISPR/Cas9 pour une délétion de l'exon 42 du gène FLNC

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Flavie ADER (1, 2), Laetitia DUBOSQ-BIDOT (3), Vincent FONTAINE (4), Sibylle MARTEAU (4), Jean Pierre SIFFROI (5), Matthieu HAMMELIN (6), Pierre BOBIN (7), Pascale RICHARD (8), Eric VILLARD (9)

1. Faculté de Pharmacie, Université de Paris, Paris, France
2. Service de Biochimie Métabolique, UF cardiogénétique, APHP-HU Pitié Salpêtrière Charlesfoix, Paris, France
3. UMRS1166, Sorbonne université, PARIS, France
4. ICAN, Sorbonne université, PARIS, France
5. Service de Cytogénétique, APHP-Hôpital Trousseau, PARIS, France
6. ICAN, Sorbonne université, Paris, France
7. UMRS1166, Sorbonne université, Paris, France
8. Service de Biochimie Métabolique, UF cardiogénétique, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, PARIS, France
9. INSERM, UMR_S 1166, Sorbonne Université, PARIS, France

Mots clefs : Cardiomyopathie, hiPSC, CRISPR/Cas9, FLNC, cardiomyocytes dérivés d'hiPSC, pseudo-tissus cardiaques

Résumé :

Introduction. La cardiomyopathie dilatée (CMD) est caractérisée par une dilatation ventriculaire et un dysfonctionnement systolique débutant chez l'adulte jeune et conduisant à une insuffisance cardiaque avec peu d'options thérapeutiques. Les mutations perte de fonction du gène FLNC, codant la Filamine C, y compris les mutations d'épissage, ont été fortement associées à un phénotype de CMD arythmogène. Les cardiomyopathies liées au gène FLNC sont transmises sur un mode autosomique dominant et les mécanismes conduisant au phénotype ne sont pas entièrement compris. Des modèles *in vitro* sont nécessaires pour améliorer les connaissances sur les mécanismes pathogéniques.

Méthode. Une lignée iPSc de contrôle (ICAN-403.3) a été établie à partir de fibroblastes d'un donneur sain et un sous-clone muté FLNC (ICAN-FLNC-42.1) a été dérivé en utilisant la technologie CRISPR/Cas9. Les cellules iPSc ont été ensuite différenciées en cardiomyocytes et en pseudo-tissus battants afin d'étudier les effets fonctionnels de la mutation

Résultats. Nous avons généré deux clones iPS, l'un dérivé de l'autre après mutation induite par réparation non-homologue de l'ADN CRISPR/Cas9 dépendante. Les clones ont été caractérisés pour leur pluripotence (immunofluorescence et qPCR de gènes exprimés à l'état pluripotent, test à la phosphatase alcaline), leur intégrité génomique (exome, caryotype) et pour leur capacité de différenciation dans les 3 feuillets (ScoreCard). Plus particulièrement, ces cellules peuvent être différenciées en cardiomyocytes battants (> 85% des cellules expriment la troponine T) et qui présentent une striation sarcomérique par immunomarquage de l'actinine-2. Le séquençage montre que la mutation induite par CRISPR/Cas9 est une délétion de la borne 3' de l'exon 42 du gène FLNC retrouvée à l'état homozygote (Chr7(GRCh38):g.128854898_128854915del) et sans effet hors cible mesurable après contrôle par séquençage d'exome. L'analyse par RT-PCR et immunoblot montre que la mutation induit un saut de l'exon 42 aboutissant et l'expression réduite d'une protéine de poids moléculaire abaissé. Des pseudos tissus battants enregistrés durant 3 semaines (*engineered heart tissue (EHT)*) issus de cardiomyocytes différenciés des deux clones iPS montrent, pour le mutant, une fréquence de battement abaissée et un index d'arythmie plus élevé.

Conclusion. Nous avons développé et caractérisé au niveau moléculaire et fonctionnel un modèle d'étude iPSc-cardiomyocytes-EHTs pour une mutation saut d'exon dans le gène FLNC responsable de cardiomyopathie humaine. Ce modèle permettra d'appréhender le mécanisme patho-physiologique de la CMD due aux mutations FLNC, dans un contexte où le tissu malade est difficilement accessible. Ces modèles sont également utiles pour tester des voies thérapeutiques potentielles.

P063 : Rôle majeur de la testostérone dans la survenue de rupture aortique spontanée dans un modèle souris de syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anne Legrand (1, 2), Charline Guery (3), Irmeline Loisel-Ferreira (3), Coralie Fontaine (4), Frank Giton (5), Salma Adham (6), Tristan Mirault (7), Eric Clauser (3), Xavier Jeunemaitre (1, 2)

1. Département de Génétique et Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
2. U970, Paris Centre de Recherche Cardiovasculaire, INSERM, Paris, France
3. U970 - PARCC - HEGP, Inserm, Paris, France
4. U1048, Inserm, Toulouse, France
5. U955, Inserm, Créteil, France
6. Département de Médecine vasculaire, Hôpital Saint Eloi - CHU de Montpellier, Montpellier, France
7. Centre de référence des Maladies Vasculaires Rares, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France

Mots clefs : syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, Col3a1, différence de sexe, modèle souris, testostérone

Résumé :

Rationale: Vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS) is a rare autosomal dominant inherited connective tissue disorder characterized by spontaneous arterial ruptures, usually occurring in young adulthood. A phenotypic heterogeneity has been described, partly explained by the type of variant in the causal *COL3A1* gene. Notably, a higher mortality rate is suspected in young affected men, suggesting the influence of sex hormones. Several *Col3a1* knock-in mouse models have shown a lower survival rate in males caused by aortic rupture.

Objectives: Investigation of the effect of castration or the addition of testosterone on the occurrence of aortic rupture in our *Col3a1*^{+G182R} mouse model.

Methods: The survival and the aortic structure in *Col3a1*^{+G182R} knock-in male or female mice with or without castration ± hormone substitution were assessed. Transcriptomic analyses of aortic tissue were performed in *Col3a1*^{+G182R} and wild type (WT) males or females using Gene set enrichment analysis (GSEA).

Results: Early orchidectomy (orx) at 5 weeks of age in *Col3a1*^{+G182R} male mice improved the survival rate at 16 weeks compared to sham-operated controls (89% vs 67%, p=0.08) whereas ovariectomy (ovx) in *Col3a1*^{+G182R} female did not modify it (96% vs 89%, ns). Subcutaneous administration of angiotensin II (Ang II) (0.5 mg/kg/min) considerably worsened the survival rate in *Col3a1*^{+G182R} sham-operated male (0% survival rate at 10 days) but mortality was delayed and less severe in orx male mice (27% at 14 days). OvX did not influence the Ang II - induced mortality rate, suggesting a specific effect of testosterone. Indeed, subcutaneous administration of testosterone in *Col3a1*^{+G182R} ovx female mice significantly worsened the survival at 16 weeks (52% vs 96%, p=0.0006). Aortic diameter of *Col3a1*^{+G182R} female mice was smaller than that of *Col3a1*^{+G182R} male mice, but the collagen content was similar in both sexes and not influenced by castration on this short-term period. Aortic transcriptomic analysis showed 131 differentially-expressed genes (DEG) between *Col3a1*^{+G182R} and WT male mice, among them 17 genes expressed in the endothelium and 7 related to the endothelin-1 and nitric oxide pathway. The same comparison in female mice retrieved the upregulation of 21 DEG belonging to the extracellular matrix (ECM) network, among them *Fbn1* encoding fibrillin, *Col1a1* and *Col1a2* encoding the most abundant fibrillar collagen in the arterial wall. GSEA analyses confirmed the upregulation of the endothelin-1 and nitric oxide pathway in males and the remodeling of ECM in females.

Conclusion: This study confirms the implication of testosterone in causing arterial fragility in this vEDS mouse model with a complex mechanism of DEG suggesting an important role of the endothelium in the pathophysiology of the disease.

P064 : L'hétérogénéité génétique est à l'origine de la variabilité phénotypique de l'hypertension hyperkaliémique familiale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

MARGUERITE HUREAUX (1), Stephanie Marzukiewicz (2), VALERIE BOCCIO (2), XAVIER JEUNEMAITRE (2), ROSA VARGAS (3)

1. Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

2. Génétique, HEGP, Paris, France

3. Département de Génétique, HEGP, Paris, France

Mots clefs : hypertension, monogénique, NGS, hyperkaliémie

Résumé :

Introduction : L'Hypertension Hyperkaliémique Familiale (FHHT) est une forme rare d'hypertension artérielle (HTA) d'origine génétique, appelée aussi pseudo-hyperaldostéronisme de type 2 ou syndrome de Gordon. Elle est caractérisée par une HTA d'intensité variable avec hyperkaliémie chronique et acidose hyperchlorémique, une rénine basse et une aldostéronémie variable. Elle est due à des variants pathogènes dans les gènes codant pour WNK1, KLHL3, WNK4, ou CUL3, protéines impliquées dans la régulation de la réabsorption du NaCl dans le néphron distal. La transmission génétique est principalement autosomique dominante, sauf dans les formes associées à *KLHL3*, qui peuvent être de transmission autosomique dominante (AD) ou récessive (AR).

Matériel et Méthodes : Analyse rétrospective de données clinico-biologiques de 153 patients avec FHHT confirmée génétiquement (84 cas-index, 69 apparentés). Les variants moléculaires ont été identifiés par séquençage (Sanger ou haut débit) ou qPCR et classés selon les recommandations de l'ACMG. Les relations génotype-phénotype ont été analysées avec le test de Kruskal-Wallis suivi d'un post-test de Dunn's à l'aide du logiciel Prism-V6.

Résultats : La proportion des gènes responsables de FHHT dans les 84 familles est la suivante : *KLHL3* 59% (43% AD et 16% AR); *CUL3* 19% (9/12 *de novo*); *WNK1* 17% (13% dans l'exon 7 et 4% délétions de l'intron 1); et *WNK4* 5% (exon 7). Les cas les plus graves et précoces sont associés soit à *CUL3* soit à *KLHL3* dans sa forme AR. Un retard de croissance a été observé dans tous les génotypes, mais est plus fréquent en cas de variant *CUL3*. Les groupes avec variants *WNK1*, *WNK4* et *KLHL3*-AD ont un phénotype modéré et d'apparition plus tardive. Cette étude montre une différence significative pour l'âge d'apparition, la kaliémie, la chlorémie et le bicarbonate, entre *CUL3* et les autres groupes. La fréquence de l'HTA en fonction du gène atteint est la suivante: *CUL3* 93%, *KLHL3*-AR et *WNK4* 66%, *KLHL3*-AD 53% et *WNK1* 41%. En comparant les données cliniques de *KLHL3*-AR et *KLHL3*-AD, nous observons une sévérité croissante du phénotype suivant l'ordre: *KLHL3* AR > , *KLHL3* AD et apparentés hétérozygotes des *KLHL3* AR, suggérant un effet de dosage génique. Les variants observés chez les sujets *KLHL3* AD ne diffèrent pas de ceux observés chez les sujets *KLHL3* AR. L'HTA et l'hyperkaliémie ont été améliorées par l'administration d'hydrochlorothiazide dans tous les groupes.

Discussion : Cette étude confirme la présence d'une grande variabilité phénotypique de la FHHT et sa corrélation avec le génotype, et souligne l'intérêt du dépistage génétique des apparentés permettant une meilleure prise en charge médicale du patient et de sa famille.

P065 : Caractérisation phénotypique d'une cohorte de patients porteurs de variants SMAD4 : une association de maladie de Rendu-Osler, de polypose juvénile et d'anomalies du tissu conjonctif.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Claire Caillot (1, 2), Jean-Christophe Saurin (3), Valérie Hervieu (4), Marjolaine Beaudoin (1), Marie Faoucher (1, 2), Julie Reversat (5, 6), Evelyne Decullier (7, 2), Gilles Poncet (3), Sabine Bailly (8, 9), Sophie Giraud (5), Sophie Dupuis-Girod (10)

1. Service de Génétique et centre de référence sur la maladie de Rendu-Osler, Hôpital Femme-Mère-Enfants, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
2. , Université Lyon 1, Lyon, France
3. Service de gastro-entérologie, Hôpital E. Herriot, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
4. Institut de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
5. Service de génétique, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
6. , Université Lyon 1, Lyon, France
7. Pôle Santé Publique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
8. , Centre d'Energie Atomique, Grenoble, France
9. , Université Grenoble-Alpes, Grenoble, France
10. Service de Génétique et centre de référence sur la maladie de Rendu-Osler, Hôpital Femme-Mère-Enfants, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : maladie de Rendu-Osler, polypose juvénile, anomalies du tissu conjonctif, SMAD4, voie de signalisation du TGF-beta

Résumé :

Objectif :

Description de la cohorte du centre de référence pour la maladie de Rendu-Osler (HCL) de patients porteurs de variants dans le gène *SMAD4* afin de caractériser le phénotype de ces patients.

Méthode : Etude observationnelle à partir de l'extraction des données issues de la base de données CIROCO.

Résultats :

33 patients issus de 15 familles, sur les 1104 patients atteints de la maladie Rendu-Osler suivis dans le centre et porteurs d'une variation génétique identifiée, sont porteurs d'un variant *SMAD4* (3,0%). L'âge moyen de ces patients est de 39,6 ans (min = 14, max = 73).

Concernant la maladie de Rendu-Osler, 26 patients sur 33 (78.8%) remplissent les critères cliniques. La fréquence des complications est la suivante : épistaxis n = 29/33 (87.9%), télangiectasies n = 22/33 (66.7%), malformations artério-veineuses pulmonaires n = 17/31 (54,8%), malformations artério-veineuses hépatiques n = 10/26 (38,5%), angiodyplasies digestives n = 8/31 (25,8%), malformations artério-veineuses cérébrales n = 0/12 (0,0%).

Concernant la polypose juvénile, 29 patients sur les 31 évalués (93,5%) par endoscopie digestive remplissent les critères cliniques. n = 6/31 (19,4%) patients ont subi une gastrectomie préventive devant une polypose gastrique étendue rendant la surveillance compliquée. Un patient a subi une gastrectomie suite à la découverte d'un adénocarcinome gastrique. n = 4/31 (12,9%) patients ont développé un cancer digestif, dont un patient 3 tumeurs distinctes. Les tumeurs correspondent à 4 adénocarcinomes coliques, 1 adénocarcinome de l'intestin grêle, 1 adénocarcinome du pancréas, 1 adénocarcinome de l'estomac.

Sur le plan du tissu conjonctif, 4 patients sur les 26 (15,4%) investigués par échographie cardiaque

trans-thoracique présentent une dilatation de l'aorte. n = 5/33 (15,2%) patients évalués cliniquement présentent des anomalies morpho-squelettiques (pectus excavatum, scoliose ...).

Au niveau moléculaire, 2 délétions complètes du gène ont été retrouvées, dont une associée à d'autres anomalies en ACPA, 4 microdélétions ou duplications entraînant un décalage du cadre de lecture (dont une présente dans 5 familles distinctes), et 3 variants faux-sens (dont un présent dans 3 familles distinctes).

Conclusion :

Il s'agit de la description de la plus grande cohorte de sujets porteurs de variants *SMAD4*, qui rapporte notamment des anomalies du tissu conjonctif élargissant le spectre phénotypique jusqu'à présent rattaché à ce gène. Un dépistage systématique des dilatations aortiques doit être réalisé afin de prévenir d'éventuelles complications. L'importance du suivi endoscopique digestif haut et bas tous les 2 ans est soulignée par la fréquence des complications digestives et la particularité de l'atteinte gastrique diffuse, précoce et sévère. Concernant le phénotype relatif à la maladie de Rendu-Osler, l'atteinte viscérale pulmonaire et hépatique est fréquente et parfois sévère, et le dépistage doit être réalisé dans tous les cas.

Pièce jointe : Abstract SMAD4 Assises de génétique 2022_03-10-21.docx

P066 : Aspects cliniques, génétiques et thérapeutiques dans la maladie de Menkes - Étude d'une cohorte française et revue de la littérature.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Paul Rollier (1, 2), Moizard Marie-Pierre (3, 4), Annick Toutain (3, 4), Sophie Blesson (3), Eric Bieth (5), Chrystèle Bonnemains (6), Aline Cano (7), Brigitte Chabrol (7), Annabelle Chausse (8), Léna Damaj (9), François Feillet (6), Sylvie Joriot (10), Manoëlle Kossorotoff (11), Christian Richelme (12), Dominique Bonneau (13), Sylvie Odent (1, 14), Magalie Barth (13, 15)

1. Génétique Clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
2. Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes, Rennes, France
3. Génétique, CHRU de Tours, Tours, France
4. INSERM U1253, CHRU de Tours, Tours, France
5. Génétique Médicale, CHU de Toulouse, Toulouse, France
6. Médecine Infantile, CHU de Nancy, Nancy, France
7. Neurologie Pédiatrique, Centre Hospitalier de la Timone, Marseille, France
8. Génétique, CHU de Nice, Nice, France
9. Pédiatrie Générale et de Spécialité, CHU de Rennes, Rennes, France
10. Neuropédiatrie, CHRU de Lille, Lille, France
11. Neurologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
12. Neuropédiatrie, CHU de Nice, Nice, France
13. Génétique, CHU d'Angers, Angers, France
14. Centre de Référence Maladies Rares CLAD-Ouest, CHU de Rennes, Rennes, France
15. Centre national de référence - Maladies mitochondriales, CHU d'Angers, Angers, France

Mots clefs : Maladie de Menkes, ATP7A, Cuivre, Histidinate de Cuivre

Résumé :

Introduction

La maladie de Menkes (MNK), maladie récessive liée à l'X (ATP7A), résulte d'un défaut de transport du cuivre, est une maladie multi-organes (atteintes neurologiques, cutanées, urologiques, vasculaires, osseuses) et conduit historiquement au décès avant 3 ans. L'histidinate de cuivre (HisCu) est le seul traitement spécifique proposé, avec des résultats variables en fonction des études. L'objectif était d'étudier les caractéristiques cliniques et génétiques d'une cohorte française pour discuter de la prise en charge thérapeutique.

Méthodes

Une cohorte a été constituée à partir des diagnostics génétiques (gène ATP7A) de MNK en France et comparée à une analyse systématique de la littérature.

Résultats

Un variant pathogène causal a été identifié dans 81% des 88 dossiers analysés. 94% des variants sont privés dont la moitié non-décrite dans les bases de données. 24,6% sont des délétions/duplications intragéniques, 50,8% des variants de type perte de fonction et 24,6% des variants faux-sens. Ces derniers se répartissent exclusivement à partir de l'exon 7, avec pour conséquence d'un certain nombre une anomalie d'épissage avec délétion partielle d'exon.

Sur les 24 individus dont les données cliniques ont pu être étudiées, l'âge moyen au diagnostic est de 4,5 mois (78% entre 3 et 6 mois). Les signes au diagnostic sont : l'hypotonie (96% ; un seul patient non hypotonique diagnostiqué en période néonatale sur antécédents familiaux), l'épilepsie (88% ; souvent le point d'appel à la démarche diagnostique), les anomalies des phanères (83% de pili torti, 44% de pâleur cutanée). Une hypothermie néonatale (35%) et des céphalématomes (27%), bien que non spécifiques, sont sur-représentés.

55% des individus ont été mis sous HisCu, à un âge moyen de $5,1 \pm 2,78$ mois. On ne met pas en évidence de différence de survie entre le groupe traité par HisCu et le groupe non traité ni de corrélation génotype-phénotype distinguant les individus ayant le mieux répondu. En comparant ces données à celles issues de la littérature, on ne retrouve une efficacité de l'HisCu sur le plan de la survie et du neurodéveloppement que lorsque le traitement est mis en place chez des nourrissons n'ayant pas encore d'atteinte neurologique soit avant 1 mois de vie.

L'épilepsie apparaît chez tous les individus de la cohorte même quand l'HisCu a été instauré avant les premiers symptômes, bien que, dans la littérature, est décrit une efficacité de l'HisCu sur la fréquence des crises.

L'HisCu pourrait aussi permettre de mieux contrôler l'atteinte urologique mais ne paraît pas avoir d'impact sur les phénotypes vasculaires et osseux.

Conclusion

La MNK reste une maladie non curable avec un éventail thérapeutique limité et un pronostic sombre. L'introduction de l'HisCu ne devrait être basée

que sur des critères cliniques et amènent à ne la proposer que chez des patients présymptomatiques. Dans ce cadre, il permettrait d'avoir un effet sur la survie et le développement psychomoteur de certains patients.

Pièce jointe : 2022_Assises_Menkes_V3.docx

P067 : Une variation bi-allélique dans SARS1 identifiée chez des enfants présentant un retard de développement neurologique, une surdité, une cardiomyopathie, et une décompensation pendant un épisode de fièvre.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jean-Marie Ravel (1, 2), Dreumont Natacha (3), Mosca Pauline (3), Desiree E.C. Smith (4), Marisa I. Mendes (4), Arnaud Wiedemann (5), David Coelho (2), Emmanuelle Schmitt (6), Jean-Baptiste Rivière (7), Tran-Mau-Them Frédérique (7), Julien Thévenon (7), Paul Kuentz (7), Marc Polivka (8), Sabine A. Fuchs (9), Gautam Kok (9), Christel Thauvin-Robinet (7), Jean-Louis Guéant (2), Gajja S. Salomons (4), Laurence Faivre (10), Feillet Francois (11)

1. Laboratoire de génétique médicale, CHRU Nancy, Nancy, France
2. Inserm, NGERE, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France, Vandoeuvre lès Nancy, France
3. , CHRU Nancy, France, Vandoeuvre-les-Nancy, France
4. Metabolic Unit, Department of Clinical Chemistry,, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, Amsterdam, Pays-Bas
5. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU Nancy, Vandoeuvre lès Nancy, France
6. Service de Neuroradiologie, CHRU Nancy, F-54000 Nancy, France, Vandoeuvre lès Nancy, France
7. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France 6 Centre de Génétique, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, et Centre de Compétence Maladies Mitochondriales, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, CHU de Dijon, France 7 INSERM UMR1231, Equipe Génétique des Anomalies du Développement, , Université de Bourgogne, Dijon, France, Dijon, France
8. Department of Pathology, , Hôpital Lariboisière, Paris, France, Paris, France
9. Department of Metabolic Diseases, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, Lundlaan 6, 3584, EA, Utrecht, the Netherlands; Regenerative Medicine Center Utrecht, Uppsalalaan 8, 3584, CT, Utrecht, the Netherlands; on behalf of United for Metabolic Diseases, Wilhelmina Children's Hospital, University Medical Center Utrecht, Lundlaan 6, 3584, EA, Utrecht, the Netherlands; , Utrecht, Pays-Bas
10. Centre de Génétique, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, et Centre de Compétence Maladies Mitochondriales, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, Dijon, France
11. Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme, CHRU Nancy, France, Vandoeuvre-les-Nancy, France

Mots clefs : SARS1, homozygote, surdité, retard de développement, fièvre

Résumé :

Aminoacyl-tRNA synthetases (aaRS) are ubiquitously expressed enzymes responsible for ligating amino acids to their cognate tRNA molecules through an aminoacylation reaction. The resulting aminoacyl-tRNA is delivered to ribosome elongation factors to participate in protein synthesis. Seryl-tRNA synthetase (SARS1) is one of the cytosolic aaRSs and catalyzes serine attachment to tRNA^{Ser}.

SARS1 deficiency has already been associated with moderate intellectual disability, ataxia, muscle weakness, and seizure in one family. We describe here a new clinical presentation including developmental delay, central deafness, cardiomyopathy, and metabolic decompensation during fever leading to death, in a consanguineous Turkish family, with biallelic variants (c.638G > T, p.(Arg213Leu)) in SARS1.

This missense variant was shown to lead to protein instability, resulting in reduced protein level and enzymatic activity.

Our results describe a new clinical entity and expand the clinical and mutational spectrum of seryl- and aminoacyl-tRNA synthetases deficiencies.

P068 : Troubles des fonctions exécutives et symptomatologie anxio-dépressive chez les enfants et adolescents atteints de cytopathies mitochondriales

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Elise Riquin (1, 2), Thomas Le Nerzé (1), Natwin Pasquini (1), Magalie Barth (3), Clément Prouteau (2), Estelle Colin (2, 3), Patrizia Amati-Bonneau (3), Vincent Procaccio (3), Patrick Van Bogaert (4), Philippe Duverger (1), Arnaud Roy (5, 6), Dominique Bonneau (2, 3)

1. Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, CHU Angers, Angers, France
2. INSERM, CNRS, MITOVASC, SFR ICAT, F-49000 Angers, France, Univ Angers, [CHU Angers], Angers, France
3. Service de génétique et Centre de Référence des maladies neurogénétiques, CHU Angers, Angers, France
4. Service de neurologie pédiatrique, CHU Angers, Angers, France
5. LPPL EA4638, F-49000 Angers, France, Univ Angers, [CHU Angers], Angers, France
6. Centre de référence des troubles des apprentissages, Université de Nantes, Nantes, France

Mots clefs : Cytopathies mitochondriales, anxiété, dépression, pédiatrie, psychiatrie, pédopsychiatrie, neuropsychologie

Résumé :

Les cytopathies mitochondriales regroupent une grande variété de pathologies dont le dénominateur commun est un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale. Les troubles neurologiques entraînés par ces déficits énergétiques sont bien connus mais il existe peu de description des troubles psychiatriques qu'ils entraînent.

Les troubles les plus fréquemment rapportés dans les cytopathies mitochondriales sont des troubles dépressifs, anxieux, bipolaires et psychotiques. Ces symptômes psychiatriques précèdent parfois de plus de 10 ans le diagnostic de la pathologie mitochondriale suggérant que les symptômes psychiatriques pourraient apparaître précocement. Les objectifs de l'étude étaient de décrire les troubles psychiatriques et neuropsychologiques ainsi que la qualité de vie d'enfants atteints de cytopathies mitochondriales.

Matériel et méthodes : une cohorte de 12 enfants a été recrutée prospectivement entre février 2019 et février 2020 dans le Centre de Références des Pathologies Mitochondriales d'Angers (France). Les participants ont bénéficié d'une évaluation psychiatrique, avec entretien semi-structuré et passation d'échelles psychiatriques d'évaluation globale (BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale et EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement), de dépression (CDI : Children Depression Inventory), de troubles anxieux (RCMAS : Revised Children's Manifest Anxiety Scale), d'hyperactivité/inattention (échelle de Conners parents et enseignants) et de qualité de vie (PedsQL adapté à l'âge). Une évaluation neuropsychologique a également été réalisée avec test d'efficacité intellectuelle (WISC-V) et un Inventaire comportemental des fonctions exécutives (BRIEF).

Résultats : Quatre enfants (33,3 %) avaient des symptômes dépressifs. Six enfants (50 %) ont signalé des symptômes d'anxiété lors de l'entretien psychiatrique et 3 enfants (25 %) souffraient effectivement d'anxiété selon l'échelle RCMAS. Par rapport aux autres enfants atteints de maladies chroniques, les individus de cette cohorte ont rapporté un score global de qualité de vie inférieur et des scores inférieurs dans les sous-échelles physiques et sociales. Concernant le profil neuropsychologique des enfants, le score moyen à la WISC-V dans notre cohorte était de $87,3 \pm 25,3$ [52 ; 120]. Deux enfants, soit 20% des 10 enfants évalués avec cette échelle, avait un score de QI total situé dans la zone de déficience (QIT < 70).

Conclusion : Cette étude montre que les cytopathies mitochondriales peuvent entraîner des troubles psychiatriques ainsi que des dysfonctionnements neuropsychologiques chez les enfants et les adolescents dont le cerveau est en développement. Elle met en évidence la nécessité de réaliser des évaluations psychiatriques régulières dans cette population.

Pièce jointe : Abstract Assises.docx

P069 : Ajustement des critères ACMG de classification de variants : application à GCK, HNF1A et HNF4A dans le diabète monogénique.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Cécile Saint-Martin (1), Delphine Bouvet (1), Christine Bellanné-Chantelot (1)

1. Département de Génétique Médicale, AP-HP Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, DMU BioGeM, Sorbonne Université, Paris, France

Mots clefs : interprétation variants, classification, ACMG, diabète monogénique, MODY

Résumé :

Dans un contexte où le résultat moléculaire conduit à une médecine de précision et/ou à une médecine prédictive, la juste détermination de la pathogénicité des variants identifiés est essentielle. Pour faciliter et uniformiser cette interprétation, l'ACMG a proposé des recommandations générales cependant un ajustement s'avère nécessaire en relation avec des spécificités propres à certaines pathologies voire à certains gènes. Ainsi un groupe international d'experts pluridisciplinaires (The ClinGen Monogenic Diabetes Expert Panel, MDEP) a été mis en place afin d'adapter les critères de l'ACMG pour application aux diabètes monogéniques (DM). Le travail s'est d'abord concentré sur les trois gènes les plus fréquemment impliqués dans les DM, *GCK*, *HNF1A* et *HNF4A*.

Les spécialistes endocrinologues du groupe ont précisé la présentation clinique indispensable pour être en mesure d'attribuer un score PP4, voire les éléments qui permettraient de réévaluer ce critère en modéré ou en fort. Les biologistes spécialisés ont borné les domaines fonctionnels méritant un PM1, parfois réduit à un niveau faible, ou encore ont établi la liste des études fonctionnelles et des contrôles qualité à vérifier afin de pouvoir garantir un PS3 plus ou moins modulé selon des seuils déterminés collégialement. Les généticiens ont fixé les fréquences limite d'acceptabilité pour un PM2, un BS1 ou un BA1 ou encore convenu gène par gène de l'attribution ou non d'un PVS1 dans des cas de variant sur le codon d'initiation, de perte du stop ou de délétion d'un ou plusieurs exons. Au total, ce sont 18 critères de l'ACMG dont les règles d'utilisation ont spécifiquement été réévaluées.

Le groupe a examiné plus de 800 variants sur ces trois gènes en rassemblant les cas identifiés dans la littérature ainsi que dans les laboratoires respectifs de chaque membre du panel. Parmi cette liste, 360 avaient préalablement été identifiés au laboratoire. Sur l'ensemble de ces variants, 61 (17%) ont été reclassés suite à ce nouvel examen. Pour 48% de ces réévaluations (29/61), aucun impact n'est à prévoir pour le rendu du diagnostic moléculaire dans le cadre d'un diabète monogénique car ce changement de classe s'est opéré entre pathogène (5) et probablement pathogène (4) ou entre bénin (1) et probablement bénin (2). En revanche 21 variants (34%) qui avaient été rendus (4/5) sont dorénavant considérés de signification incertaine (3) et un variant supplémentaire est passé de classe 4 à 2. Cinq variants précédemment classés 3 ont été réévalués en 4. Enfin 5 variants qui avaient été considérés 3 ont été dévalués en classes 2 ou 1.

L'expérience dans le diabète monogénique prouve la valeur ajoutée d'une expertise collégiale dans l'examen de la pathogénicité des variants moléculaires et démontre l'utilité d'une adaptation des scores d'interprétation gène par gène.

Pièce jointe : Saint-Martin_ClassificationVariants.docx

P070 : Panorama génétique, clinique et biologique de la maladie de Niemann-Pick type C en France : synthèse des 230 familles étudiées au laboratoire de référence de Lyon de 1975 à 2021

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Cécile Pagan (1), Philippe Latour (2), Gilles Millat (2), Magali Pettazzoni (2), Nathalie Guffon (3), Yann Nadjar (4), Bénédicte Heron (4), Marie T Vanier (5)

1. Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hospices Civils de Lyon, BRON, France
2. Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
3. Centre de Référence Lyonnais des Maladies Métaboliques (CERLYMM), Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
4. Centre de Référence des Maladies Lysosomales , Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France
5. Laboratoire Gillet-Mérieux, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : Niemann-Pick type C, cohorte, France

Résumé :

Parmi les maladies de surcharge lysosomale, la maladie de Niemann-Pick type C (NPC) résulte non d'un déficit enzymatique mais d'une anomalie de protéines (NPC2 ou NPC1), impliquées de façon coordonnée et séquentielle dans le transport endo-lysosomal du cholestérol non estérifié d'origine lipoprotéinique. La transmission est autosomique récessive. Les manifestations cliniques neuro-viscérales sont hétérogènes et le pronostic de cette affection neurodégénérative sévère est principalement corrélé à l'âge de début des signes neurologiques.

Notre laboratoire a réalisé depuis 1975 le diagnostic biologique de maladie de NPC pour les hôpitaux français, avec un recrutement quasi-exhaustif jusqu'à récemment. La stratégie, d'abord fondée sur des études de biologie cellulaire sur cellules en culture (test à la filipine, ...), a évolué. Grâce à l'avènement des techniques de spectrométrie de masse en tandem, le diagnostic phénotypique d'orientation a été facilité depuis 2015, grâce, à l'étude de biomarqueurs plasmatiques: oxysterols, palmitoyl-phosphocholineserine/lyso-sphingomyéline509, lyso-sphingomyéline. Il est complété par l'étude des gènes *NPC1* et *NPC2* permettant de confirmer le diagnostic.

Depuis 1975, 269 patients appartenant à 230 familles ont été étudiés, dont 95% ont pu être génotypés. Sur cette cohorte, le gène *NPC1* est impliqué dans 94% des familles, avec des variants hétérozygotes composites dans 74% des cas. Le gène *NPC2* est impliqué dans 6% des familles, avec un variant homozygote dans 85% des cas. En prenant en compte les cas où des données suffisantes ont pu être obtenues, la répartition des formes cliniques est actuellement la suivante : 9% de formes néonatales rapidement létales, 17% de formes neurologiques infantiles précoces, 23% de formes neurologiques infantiles tardives, 23% de formes neurologiques juvéniles, 28% de formes neurologiques adultes. Le nombre de cas à début neurologique dans l'adolescence et à l'âge adulte a augmenté notablement à partir de 2009, en lien avec une meilleure reconnaissance de cette forme depuis la disponibilité d'un traitement spécifique (miglustat), et la simplification du diagnostic. Les formes cliniques neurologiques étaient relativement homogènes au sein d'une même fratrie (29 familles multiplex). Huit variants *NPC2* différents ont été identifiés (2 non-sens, 3 faux-sens, dont un affectant le site de liaison du cholestérol, 3 affectant un site d'épissage). Pour *NPC1*, 204 variants différents ont été identifiés dont 27% de variants non-sens, 61% de variants faux-sens, 9% de variants affectant un l'épissage, 3% de réarrangements géniques. Seuls 27% des variants identifiés sont récurrents dans plusieurs familles ; les variants les plus fréquents sont *NPC1*: p.Ile1061Thr (10% des allèles) et *NPC1*: p.Pro1007Ala (5% des allèles).

Cette synthèse souligne la variabilité des formes cliniques de la maladie de Niemann-Pick type C et l'importante diversité du spectre mutationnel en France.

P071 : Amélioration du diagnostic des maladies mitochondriales à l'aide de la variation de l'hétéroplasmie des variants de l'adn mitochondrial dans le sang et les urines.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Matthieu DENIS (1), Valérie DESQUIRET-DUMAS (2), Naig GUEGUEN (2), Magalie BARTH (1), Estelle COLIN (1), Pascale MARCORELLES (3), Alice GOLDENBERG (4), Aleksandra NADAJ-PAKLEZA (5), Camille GIRON (6), Chloé QUELIN (7), Pascal REYNIER (2), Patrizia AMATI-BONNEAU (2), Vincent PROCACCIO (1), Céline BRIS (1)

1. Service de Génétique, CHU Angers, Angers, France
2. Service de Biochimie et biologie moléculaire, CHU Angers, Angers, France
3. Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHU de Brest, Brest, France
4. Service de génétique - Unité de génétique clinique, CHU de Rouen, Rouen, France
5. CR Maladies neuromusculaires d'origine génétique de l'enfant et de l'adulte, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
7. Service de génétique clinique, CHU de Rennes, Rennes, France

Mots clefs : mitochondrie, maladie mitochondriale, ADN mitochondrial, variation d'hétéroplasmie, priorisation des VSI

Résumé :

Actuellement, plus de 250 variants pathogènes ont été identifiés sur le génome mitochondrial (ADNmt), avec un large spectre clinique, notamment en raison du phénomène d'hétéroplasmie. De plus, le séquençage de nouvelle génération a considérablement augmenté l'identification de nouveaux variants de signification inconnue (VSI), augmentant la complexité de l'interprétation de l'ADNmt.

L'objectif de notre étude était de comparer l'hétéroplasmie des variants de l'ADNmt dans le sang et l'urine afin d'améliorer les corrélations génotype-phénotype et prioriser les VSI. Les taux d'hétéroplasmie ont été quantifiés pour 179 variants chez 174 patients, sur des échantillons d'urine et de sang.

Comme précédemment rapporté, la corrélation génotype-phénotype est apparue plus significative dans l'urine que dans le sang pour les patients porteurs du m.3243A > G. Des résultats similaires ont été obtenus pour d'autres variants pathogènes de l'ADNmt, accréditant l'utilité de l'urine pour le diagnostic des maladies mitochondriales. Cependant, la correction de l'hétéroplasmie, en tenant compte de l'âge ou du sexe, n'a pas amélioré ces corrélations.

En raison de la variabilité de la distribution tissulaire des variants hétéroplasmiques de l'ADNmt, l'analyse multivariée a permis de distinguer les polymorphismes des variants pathogènes et de discriminer les porteurs asymptomatiques des patients symptomatiques, suggérant l'intérêt de cette comparaison pour la priorisation des VSI. Cette approche a été appliquée à 10 VSI, dont 9 nouveaux variants, et permet de classer 6 d'entre eux : Cinq comme probablement pathogènes (m.5668G > A, m.7778T > C, m.8186G > A, m.10161A > C, m.15243G > A) et un comme polymorphisme (m.8809A > G). Pour 4 variants (m.5770C > G, m.8816A > C, m.8980C > T, m.13679C > T) cette approche n'a pas permis de conclure.

Notre étude confirme l'utilité des cellules uroépithéliales pour le diagnostic mitochondrial, permettant de meilleures corrélations génotype-phénotype et facilitant la priorisation des nouveaux variants.

Pièce jointe : Abstract-Assises-Génétique.doc

P072 : Nouveau variant intronique affectant l'épissage du gène NARS2 et variabilité intrafamiliale

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Samira Ait-El-Mkadem Saadi (1, 2), Amaya Morales Jaurrieta (1), Elsa Kaphan (3), Annabelle Chaussenot (1, 2), Konstantina Fragaki (1, 2), Sylvie Bannwarth (1, 2), Christelle Camuso (1), Charlotte Cochaud (1), Gaëlle Augé (1, 2), Mathieu Berthet (1), Bernadette Chafino (1), Sandra Foustoul (1), Véronique Paquis-Flucklinger (1, 2), Cécile Rouzier (1, 2)

1. Service de Génétique Médicale, Centre de référence des maladies mitochondriales, CHU de Nice, Nice, France
2. Equipe de génétique des maladies mitochondriales, Université Côte d'Azur, CNRS, INSERM, IRCAN, Nice, France
3. Service de neurologie, AP-HM, hôpital La Timone, Marseille, France

Mots clefs : Exome, Variant intronique, épissage, NARS2, aminoacyl-tRNA-synthétase

Résumé :

Le gène *NARS2* code pour l'Asparaginyl-tRNA synthétase mitochondriale. Les variants pathogènes dans ce gène sont associés à un large spectre de phénotypes cliniques de transmission autosomique récessive. Les tableaux varient de formes sévères d'encéphalopathies de mauvais pronostic comme les syndromes de Leigh ou d'Alpers, à des tableaux plus modérés comme une myopathie isolée ou une surdité non syndromique. À ce jour, seulement une vingtaine de cas porteurs de variants pathogènes dans *NARS2* ont été rapportés et les corrélations génotype-phénotype sont compliquées. Nous rapportons ici une fratrie avec trois patients qui ont tous les mêmes variants *NARS2*, mais présentent une large variabilité clinique. Nous décrivons particulièrement le phénotype du patient le plus âgé (> 45 ans) à ce jour et présentant un tableau sévère de début infantile. Ce patient a développé une surdité de perception à l'âge de 2 ans après une période infectieuse. Il a également présenté dans l'enfance des troubles cognitifs et comportementaux évoquant un syndrome frontal. À l'âge adulte, il a développé une épilepsie généralisée, une ataxie, une neuropathie axonale, une myopathie mitochondriale et un déficit de la chaîne respiratoire. Il a deux sœurs qui ont également développé pendant leur petite enfance une surdité, mais l'évolution est beaucoup moins sévère que celle de leur frère. Le NGS a permis l'identification d'un variant connu comme pathogène c.822G > C dans *NARS2* à l'état hétérozygote. L'analyse de couverture suivie du séquençage Sanger a révélé un nouveau variant intronique c.922-21_922-19delCTT *en trans* avec le c.822G > C chez les trois patients. Les analyses fonctionnelles de l'ARNm (RT-PCR) à partir des fibroblastes du patient ont montré que cette délétion affecte l'épissage, conduisant à un saut de l'exon 9 du gène *NARS2*. De plus, nous montrons que le c.822G > C conduit à un saut de l'exon 7, mais n'affecte pas l'exon 8, contrairement à ce qui a été rapporté. Les deux variants auraient comme conséquence un décalage du cadre de lecture et un codon stop prématuré. Tout en confirmant la complexité de la corrélation génotype-phénotype pour le gène *NARS2*, nos résultats suggèrent qu'il est difficile de prévoir l'évolution des patients porteurs de variants d'épissage. Ceci pourrait être dû au fait que l'épissage peut être complet ou partiel et/ou aux mécanismes de NMD (nonsense-mediated decay) et/ou à d'autres mécanismes moléculaires. La description d'autres patients avec des variants pathogènes dans le gène *NARS2*, notamment ceux altérant l'épissage du gène, ainsi que des études fonctionnelles complémentaires seraient d'une grande utilité pour mieux comprendre le gène *NARS2* et la famille des aminoacyl-tRNA-synthétases mitochondriales et les pathologies associées.

P073 : Forme précoce de déficit en MTHFR : une maladie traitable ? Influence du dépistage et du traitement précoce sur le devenir à long terme.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mathilde Yverneau (1), Stéphanie Leroux (1), Apolline Imbard (2, 3), Florian Gleich (4), Jean-François Benoist (2, 3), Léna Damaj (5), Manuel Schiff (3, 6)

1. Department of Child and Adolescent Medicine, Rennes Hospital, Rennes, France

2. Biochemistry Laboratory, Robert Debré Hospital, APHP, Paris, France

3. Reference Center for Inborn Error of Metabolism, Department of Pediatrics, Necker and Robert-Debré Hospital, Paris, France

4. Division of Child Neurology and Metabolic Medicine, Center for Child and Adolescent Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Allemagne

5. Competence Center of Inherited Metabolic Disorders, Department of Pediatrics, Rennes Hospital, Rennes, France

6. Inserm UMR_S1163, Institut Imagine, Paris, France

Mots clefs : Homocystinuria, remethylation defects, MTHFR deficiency, neurodevelopmental outcome, newborn screening patient registry

Résumé :

MTHFR deficiency is a severe autosomal recessive inborn error of folate metabolism leading to hyperhomocysteinemia and low methionine due to the dysfunction of the remethylation pathway of homocysteine to methionine.

MTHFR deficiency can present at any age. The clinical course varies according to the age of onset: the early-onset presentations (neonatal period and early infancy [≤ 3 months]) and the non-early-onset presentations (late infancy or early childhood [from 3 months to 10 years] and adolescence or adulthood [> 10 years]). Early-onset patients typically exhibit a life-threatening acute neurologic deterioration. However, data on these patients especially long-term outcomes are scarce. The aims of this study were 1) to study and describe the clinical and laboratory parameters of early-onset MTHFR-deficient patients (i.e. ≤ 3 months of age) and 2) to identify predictive factors of severe neurodevelopmental outcomes.

To this end, we conducted a retrospective multicentric international cohort study on patients with MTHFR deficiency. Characteristics of patients with early-onset MTHFR deficiency were described at time of diagnosis and at the last follow-up visit. Logistic regression analysis was used to identify predictive factors of severe neurodevelopmental outcome in a broader subset of patients with early and non-early-onset MTHFR deficiency.

The study cohort, recruited from 32 international metabolic centres, consisted of 64 patients including 32 with early-onset presentation. More than 70% of the early-onset MTHFR-deficient patients exhibited neurologic symptoms (including hypotonia, microcephaly, seizures) and feeding difficulties at time of diagnosis. Eyes issues (i.e. poor or absent eye contact) and respiratory failure were reported in 38% and 30% of patients respectively. Initial brain MRI abnormalities included ventricle dilatation (67%), cortex atrophy (56%), external CSF spaces dilatation (56%) and myelination delay (44%). At the last follow-up visit (median follow-up time of 8.1 years), 76% of treated patients exhibited a severe neurodevelopmental outcome. Among the whole study population, pre-symptomatic diagnosis was independently associated with a significantly better neurodevelopmental outcome (adjusted OR 0.004, [0.002-0.232]). The analytic

neurologic examination was normal for all of them at the last follow-up visit.

Paediatricians and geneticists need to be aware of this rare and severe but potentially treatable inborn error of metabolism. Treatment should be initiated as early as possible, before irreversible brain damage. This study provides a clear evidence for benefits of pre-symptomatic diagnosis and subsequent appropriate therapeutic management, highlighting the need for systematic newborn screening and family screening in high-risk families for MTHFR deficiency.

Pièce jointe : Assises de Génétique 2022_Mathilde Yverneau.pdf

P074 : Cytopathie mitochondriale associée à *MSTO1* : élargissement du spectre clinique et remise en cause de l'existence d'une transmission dominante autosomique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Audrey Putoux (1), Sylvie Gerber (2), Lola LESSARD (3), Cécile Rouzier (4), samira Saadi (4), Roxana AMELI (3), Stéphane Thobois (5), Lucie Abouaf (6), Françoise Bouhour (3), Josseline Kaplan (2), Antoine Pegat (3), Jean-Michel Rozet (2)

1. Service de Génétique et Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR 5292, équipe GENDEV, Hospices Civils de Lyon et Université Claude-Bernard Lyon 1, Lyon - Bron, France
2. Laboratoire de Génétique Ophtalmologique (LGO), IHU Imagine - Institut des Maladies Génétiques, Université Paris Descartes, Paris, France
3. Service d'Electroneuromyographie et de pathologies neuromusculaires, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
4. Service de Génétique, Hôpital l'Archet 2, CHU de Nice, Nice, France
5. Service de Neurologie C - troubles du mouvement et pathologies neuromusculaires, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
6. Cabinet d'Ophtalmologie des Tullistes, Cabinet d'Ophtalmologie des Tullistes, Ecully, France

Mots clefs : *MSTO1* ; cytopathie mitochondriale ; myopathie ; atrophie cérébelleuse ; neuropathie optique ; pseudogène.

Résumé :

MSTO1 est un gène nucléaire codant pour un régulateur de distribution et de morphologie mitochondriale, la protéine misato homolog 1. Son implication en pathologie humaine a été rapportée pour la première fois en 2017, dans une famille présentant un phénotype de cytopathie mitochondriale dominante, avec identification du variant c.22G > A ; p.(Val8Met). À notre connaissance, il s'agit de la seule substitution dominante de *MSTO1* décrite. En revanche, des variants pathogènes récessifs ont été rapportés chez 25 patients issus de 21 familles présentant un phénotype associant myopathie précoce avec taux élevé de CK et une constellation variable de symptômes, notamment une atrophie/ataxie cérébelleuse non progressive, une déficience visuelle en lien avec une rétinopathie pigmentaire, un retard de développement moteur, une altération cognitive, une atteinte du tractus cortico-spinal et des anomalies squelettiques. Nous rapportons le cas d'un patient de 63 ans qui présente une myopathie de début précoce avec CK élevés, une atteinte du tractus cortico-spinal, une discrète atrophie cérébelleuse et une neuropathie optique (NO) bilatérale diagnostiquée à l'âge de 30 ans, sans difficultés d'apprentissage. Son frère et sa sœur présentent un tableau similaire. Le séquençage de l'exome entier a permis d'identifier deux nouveaux variants du gène *MSTO1* chez le patient et sa sœur symptomatique : un variant faux-sens c.65C > A ; p.(Ala22Glu) prédit comme probablement pathogène et absent des bases de données de sujets contrôles, ainsi qu'un variant d'épissage c.220+5G > C pour lequel l'analyse in silico a prédit une perte de fonction et un saut d'exon que nous avons pu confirmer par séquençage de l'ADNc de *MSTO1* dans les fibroblastes du patient. Cette observation élargit le spectre phénotypique associé au gène *MSTO1*, en particulier concernant l'atteinte ophtalmologique puisqu'il s'agit de la première observation de neuropathie optique. Le patient s'est vu proposer une thérapie combinée (Coenzyme Q10, Levocarnitine, vitamine B2 et vitamine E) et a déclaré un bénéfice clinique subjectif après un traitement de 6 mois. Les mutations hypomorphes des gènes de cytopathies mitochondriales avec NO sont volontiers responsables de NO non-syndromiques. L'analyse de 49 cas de NO isolée n'a identifié aucun variant de *MSTO1*, à l'exception de la substitution dominante c.22G > A, détectée dans 32,6 % des cas, remettant en question sa pathogénicité. Nous avons montré que le variant est en réalité porté par le pseudogène misato homolog 2 (*MSTO2P*), et non par *MSTO1* avec lequel il partage une homologie de séquence de 99,8%. Il s'agit en fait du variant polymorphe n.83G > A de *MSTO2P*. Cette confusion est liée à l'usage d'amorces qui ne permettent pas de différencier *MSTO1* et *MSTO2P*. Cette observation questionne l'existence d'une maladie *MSTO1* dominante et invite à la plus grande vigilance en ce qui concerne le diagnostic moléculaire de ce gène.

P075 : Identification de gènes de prédisposition à la granulomatose éosinophilique avec polyangéite par l'étude pangénomique de formes familiales

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Camille VEREBI (1), Nicolas Lebrun (2), Christine Bole (3), Benjamin Terrier (4), Thierry Bienvenu (2)

1. Service de Médecine Génomique des Maladies de Système et d'Organe, Fédération de Médecine Génomique APHP.CUP, Université de Paris, Hôpital Cochin , Paris, France
2. INSERM U1266, Institut de Psychiatrie et de Neurosciences de Paris (IPNP), Paris, France
3. Plateforme génomique, Institut Imagine, Paris, Paris, France
4. Service de Médecine Interne, APHP.CUP, Hôpital Cochin, Paris, France, Paris, France

Mots clefs : Granulomatose éosinophilique, vascularite, ANCA, Exome, chromosome 11q12.3

Résumé :

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) est une maladie rare dont l'incidence est évaluée de 2 à 4 par million d'habitant, se caractérisant par un asthme, une hyperéosinophilie sanguine et tissulaire, une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit calibre, dont les mécanismes sont mal connus. Elle fait partie des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), avec la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique. Le présence ou non de ces ANCA dans une étude Européenne d'association génomique (GWAS) portant sur 676 cas sporadiques de GEPA et 6809 témoins a permis de montrer que la GEPA comprenait deux syndromes génétiquement et cliniquement distincts. Dans ce travail collaboratif, nous rapportons pour la première fois l'analyse pangénomique de 5 formes familiales de GEPA avec deux sujets atteints par famille. L'étude de l'exome des 10 sujets (4 femmes et 6 hommes) atteints ainsi que 23 apparentés sains (père, mère, frère, sœur, oncle, tante) a permis d'identifier une douzaine de gènes (4 sur Chr.11, 2 Chr.4, 1 Chr.1, 1 Chr.2, 1 Chr.5, 1 Chr.7, 1 Chr.8, 1 Chr.10) porteurs de variants très rares (1 variant non-sens, 2 variants causant un décalage du cadre de lecture, 2 variants affectant l'épissage, et 10 variants faux-sens) potentiellement pathogènes codant pour des protéines impliquées dans le système immunitaire et l'auto-immunité. Un haplotype commun dans la région 11q12.3 incluant 53 gènes a notamment été identifié chez 4 patients appartenant à deux de ces familles indépendantes. Un variant rare prédit comme pathogène a été identifié dans l'un des gènes de cette région. L'étude de cohortes de cas sporadiques devrait permettre de confirmer l'implication de certains de ces gènes dans la survenue de ce syndrome.

P077 : Identification et caractérisation fonctionnelle de mutations de LYN dans une urticaire auto-inflammatoire syndromique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Camille Louvrier (1, 2), Martine Grall Lerozey (3), Gilles Kaplanski (4), Pierre Quartier dit Maire (5), Brigitte Bader-Meunier (5), Julie Chican (1), Malaïka Mohammad (2), Elma El Khouri (2), Eman Assrawi (2), Angela Arenas-Garcia (2), Bruno Copin (1), William Piterboth (1), Florence Dastot-Le Moal (1), Sonia A. Karabina (2), Serge Amselem (1, 2), Irina Giurgea (1, 2)

1. Département de Génétique médicale, Hôpital Armand Trousseau, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris, France
2. UMRS 933 Sorbonne Université, Inserm, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
3. Département de pédiatrie médicale, CHU de Rouen, Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France
4. Médecine interne et immunologie clinique, Hôpital de la conception, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France
5. Immuno-Hématologie et Rhumatologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France

Mots clefs : LYN, Maladies autoinflammatoires, Urticaire

Résumé :

Introduction. Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont liées à des anomalies génétiques de facteurs impliqués dans le système immunitaire et caractérisées par des accès inflammatoires fébriles récurrents spontanément résolutifs. Les atteintes cutanées ont une place importante dans l'orientation étiologique. Elles sont rencontrées dans les urticaires familiales au froid et les syndromes de Muckle-Wells ou CINCA (chronique infantile neurologique, cutané et articulaire) liés à *NLRP3* ou plus rarement à *PLCG2*. Nous rapportons ici 2 patientes avec une urticaire auto-inflammatoire syndromique liée au gène *LYN*, un régulateur essentiel de plusieurs récepteurs de l'immunité. Deux autres patients avec des variations de *LYN* non explorées sur le plan fonctionnel ont été rapportés lors de congrès. Le gène *LYN* code pour une protéine tyrosine kinase, finement régulée au niveau post-traductionnel par la phosphorylation de deux de ses tyrosines (Y397 et Y508). Dans un modèle murin, le *knock-in* Y508F conduit à une hyperactivation de Lyn et au développement d'une glomérulonéphrite autoimmune sévère.

Matériel et Méthodes. Etude NGS d'un panel de gènes de MAI chez 2 patients adressés pour séquençage de *NLRP3*. Etudes fonctionnelles *in vitro* des variations *LYN* identifiées : phosphorylation de Lyn par western blot et activation de la voie NF-κB par essai luciférase.

Résultats. Nous avons identifié chez deux patients indépendants présentant une urticaire autoinflammatoire syndromique deux variations hétérozygotes au sein de *LYN* : c.1522T > C, p.(Tyr508His) *de novo* chez le patient 1 (P1) et c.1079G > A, p.(Arg360Gln) chez P2. P1, une enfant de 3 ans, présentait une atteinte néonatale sévère caractérisée par un important retard de croissance, une urticaire et une hépatosplénomégalie ainsi qu'une dysmorphie faciale (front bombé, hypertélorisme et exophtalmie). Les épisodes inflammatoires d'une durée d'une semaine étaient caractérisés par une fièvre élevée, des lésions cutanées, des arthrites et des troubles gastro-intestinaux, une CRP élevée et une hypercytokinémie. Un traitement par anti-IL1 a nettement amélioré sa maladie. P2, une femme de 25 ans présentait une MAI modérée ayant débuté à 14 ans avec des épisodes récurrents associant arthralgies, céphalées et atteinte cutanée et oculaire.

L'étude *in vitro* de la phosphorylation de Lyn portant la variation Tyr508His a montré une absence totale de la protéine sous sa forme phosphorylée inactive. L'étude de la voie de signalisation NF-κB a montré une activation constitutive de cette voie en l'absence de stimulation pour les 2 variations étudiées.

Conclusion. Cette étude permet de mieux définir le cadre nosologique des urticaires autoinflammatoires et d'en élargir le spectre phénotypique avec un régulateur immunitaire Lyn. Ce travail a permis de caractériser pour la première fois les défauts fonctionnels de 2 variations faux-sens de *LYN* et de démontrer l'effet gain de fonction de ces variations sur l'activation de la voie NF-κB.

P078 : Autoinflammation liée à l'haploinsuffisance A20 : identification et caractérisation fonctionnelle de nouveaux variants A20

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Elma El Khouri (1), Camille Louvrier (1), Eman Assrawi (1), Alexandre Nguyen (2), William Piterboth (1), Bruno Copin (1), Florence Dastot-Le Moal (1), Sophie Georgin-Lavialle (3), Vanessa Leguy-Seguin (4), Isabelle Koné-Paut (5), Achille Aouba (2), Sonia-Athina Karabina (1), Serge Amselem (1), Irina Giurgea (6)

1. Département de Génétique médicale, Sorbonne Université, INSERM, UMR_S 933, APHP, Hôpital Trousseau, Paris, France
2. Département de médecine interne, Normandie Univ, UNICAEN, EA4650 SEILIRM, CHU de Caen Normandie, Caen, France
3. Département de médecine interne, Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Tenon, CEREMAIA, Paris, France
4. Département de médecine interne, CHU de Dijon, Dijon, France
5. Département de rhumatologie pédiatrique, Université Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre AP-HP, Kremlin-Bicêtre, France
6. Département de Génétique médicale, Sorbonne Université, INSERM, UMR_S 933, AP-HP, Paris, France

Mots clefs : Haploinsuffisance A20, A20, TNFAIP3, Autoinflammation, Variations faux-sens

Résumé :

A20 est une enzyme d'édition de l'ubiquitine codée par le gène *A20* (ou *TNFAIP3*, *tumor necrosis factor α -induced protein 3*). A travers son activité E3 ligase et déubiquitinase, A20 régule plusieurs substrats de la voie NF-kappaB, tels que RIP1, NEMO et TRAF6. La protéine A20 joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation et de l'immunité en inhibant cette voie de signalisation. Les premières mutations d'A20 décrites en 2016 conduisaient à une haploinsuffisance, donnant ainsi le nom haploinsuffisance A20 (HA20) à cette maladie auto-inflammatoire (MAI) de transmission autosomique dominante. Le phénotype de HA20 est partiellement chevauchant avec celui de la maladie de Behçet mais se caractérise par un âge de début de maladie précoce ; il associe des accès récurrents de fièvre, des ulcères buccaux et génitaux, une atteinte gastro-intestinale avec diarrhée, des arthralgies ou polyarthrites et des uvéites antérieures bilatérales. Avec plus de 25 mutations tronquantes de A20 rapportées à ce jour, HA20 est une MAI monogénique fréquemment diagnostiquée. Cependant, la signification pathogénique des variations faux-sens de A20 a été peu étudiée et reste difficile à établir.

Dans cette étude, nous avons identifié chez six patients indépendants présentant une MAI, cinq nouvelles variations de A20 dont le retentissement fonctionnel a été évalué par des tests cellulaires *in vitro* : deux variations responsables d'un décalage de cadre de lecture et trois faux-sens. Les deux variations tronquantes c.716dup (p.Ala240Cysfs*14) et c.1504del (p.Arg502Glyfs*195), entraînent une haploinsuffisance due à une dégradation des transcrits A20 par *non-sens mRNA decay*. La variation faux-sens c.707T>C (p.Leu236Pro) (de classe 3 selon les recommandations de l'American College of Medical Genetics), est responsable d'une dégradation accrue de la protéine mutée (suivi de la stabilité de la protéine et de la dégradation par le protéasome). La baisse d'expression de la protéine A20-Leu236Pro a été par ailleurs confirmée dans les PBMCs provenant des patients. En plus du défaut d'expression, la protéine A20-Leu236Pro présente un défaut fonctionnel avec une moindre suppression de l'activité NF-kappaB que la protéine A20 normale. Quant aux deux autres variations faux-sens identifiées : c.464C>T (p.Thr155Met) et c.237C>G (p.Ser79Arg), de classe 3, elles n'étaient responsables d'aucune anomalie dans les tests *in vitro* utilisés (étude de l'expression de la protéine et de l'activité NF-kappaB).

Au total, cette étude souligne l'importance d'évaluer le retentissement fonctionnel des variations faux-sens identifiées dans le gène A20 chez les patients chez qui un diagnostic de HA20 est suspecté : les résultats de ces analyses conditionnent la prise en charge thérapeutique des patients et le conseil génétique.

P079 : Amyotrophie spinale avec fractures osseuses congénitales : un cas de diagnostic néonatal précoce

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Alexis Billès (1), Valérie Biancalana (2), Sara Costantini (3), Guy Kongolo (4), Florence Jobic (3), Guillaume Jedraszak (5), Gilles Morin (1)

1. Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
2. Unité de Génétique Moléculaire, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie, AMIENS, France
4. Réanimation Pédiatrique, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
5. Laboratoire de génétique constitutionnelle, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France

Mots clefs : SMABF, amyotrophie spinale, fracture, ASCC1, TRIP4, neuromusculaire

Résumé :

Introduction :

L'amyotrophie spinale avec fractures osseuses congénitales (SMABF) est une forme extrêmement rare et sévère d'amyotrophie spinale, décrite cliniquement depuis longtemps, mais seulement récemment documentée comme une pathologie autosomique récessive liée aux variants pathogènes des gènes *TRIP4* (Type 1 - OMIM 604501) et *ASCC1* (Type 2 - OMIM 616867).

Cas clinique :

Nous rapportons un nouveau-né de sexe masculin, 4^{ème} enfant de parents cousins germains d'origine algérienne, né prématurément par césarienne dans un contexte d'anamnios et de présentation de siège. A la naissance il présentait une hypotonie généralisée, une arthrogrypose sévère, une détresse respiratoire, une aréflexie des membres inférieurs, une micrognathie, une cryptorchidie et un œdème généralisé. Ses radiographies osseuses montraient des côtes et des os longs fins et la présence d'une fracture diaphysaire humérale gauche. Le diagnostic d'amyotrophie spinale avec fractures osseuses congénitales était confirmé par l'identification rapide du variant récurrent c.157dup (p.Glu53Glyfs*19) de l'exon 3 du gène *ASCC1*, décalant le cadre de lecture et entraînant l'apparition d'un codon stop prématuré. Le patient décédait à un mois de vie et trois jours, après une décision de limitation des soins.

Discussion :

L'amyotrophie spinale avec fractures osseuses congénitales peut se traduire durant la vie fœtale par des mouvements fœtaux réduits et des anomalies de la quantité de liquide amniotique (hydramnios ou oligoamnios). Durant la période néonatale sont présents chez la plupart des patients une hypotonie sévère, une détresse respiratoire, une dysphagie, une aréflexie ostéotendineuse, des fractures néonatales essentiellement humérales et/ou fémorales. Les radiographies montrent des os longs fins (côtes, fémurs, humérus...) et une ostéopénie. Les biopsies musculaires sont anormales chez tous les patients testés avec une coexistence de fibres musculaires atrophiques et hypertrophiques. Plusieurs patients présentent des anomalies cardiovasculaires ou des troubles de la coagulation. Tous les patients rapportés sont décédés durant les premiers jours ou les premiers mois de vie. Jusqu'à présent, seul 14 patients avec des variants bialléliques du gène *ASCC1* et 5 patients avec des variants bialléliques du gène *TRIP4* ont été rapportés. Le variant pathogène de *ASCC1* c.157dupG est récurrent et le plus souvent identifié.

Conclusion :

Cette observation montre que malgré sa grande rareté, cette affection est cliniquement reconnaissable. Son diagnostic nécessite un travail conjoint clinico-biologique. Une confirmation diagnostique rapide favorise une prise en charge adaptée.

P080 : Variation tronquante homozygote du gène TRAPPC11 révélant une disomie uniparentale segmentale du chromosome 4 à l'origine d'une dystrophie musculaire des ceintures

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Nawale Hadouiri (1, 2), Quentin THOMAS (3), Veronique DARMENCY (4), Veronique Dulieu (5), Ange-Line BRUEL (6, 7), Yannis Duffourd (6, 7), François Lecoquierre (6, 7), Benoit Colomb (8), Stéphanie Perez-Martin (9), Paul ORNETTI (10, 11), Arthur Sorlin (12), Christophe PHILIPPE (6, 7), Laurence Faivre (13), Antonio VITO BELLO (6, 7), Christel Thauvin-Robinet (14)

1. Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Centre Hospitalier Universitaire Dijon, Dijon, France
2. Pôle Rééducation-Réadaptation, CHU Dijon, 23 rue Gaffarel, 21078 Dijon, CHU Dijon, Dijon, France
3. 3UMR1231 GAD, Inserm - Université Bourgogne, 21000 Dijon; Service de Neurologie, CHU Dijon, 14 rue Paul Gaffarel, 21078, Dijon, CHU Dijon, Dijon, France
4. Service de Neurophysiologie, CHU Dijon, 21000, Dijon, CHU Dijon, Dijon, France
5. 2- Pôle Rééducation-Réadaptation, CHU Dijon, 23 rue Gaffarel, 21078 Dijon, 2- Pôle Rééducation-Réadaptation, CHU Dijon, 23 rue Gaffarel, 21078 Dijon, Dijon, France
6. UMR1231 GAD, Inserm - Université Bourgogne, 21000 Dijon, CHU Dijon, Dijon, France
7. 6- Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon, 21000 Dijon, CHU Dijon, Dijon, France
8. Unité de Réanimation polyvalente, CHU Dijon, 21000, Dijon, CHU Dijon, Dijon, France
9. Service de Pédiatrie, CHU Dijon, 21000 Dijon, CHU Dijon, Dijon, France
10. INSERM, CIC 1432, Plateforme d'Investigation Technologique, 21079 Dijon, CHU Dijon, Dijon, France
11. Service de Rhumatologie, CHU Dijon, 21000 Dijon, CHU Dijon, Dijon, France
12. Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est et Génétique des Anomalies du Développement, UMR1231, Université de Bourgogne, Centre Hospitalier Universitaire Dijon, Dijon, France
13. Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, Génétique des Anomalies du Développement, UMR1231, Université de Bourgogne et Fédération Hospitalo-Universitaire Médecine Translationnelle et Anomalies du Développement (TRANSLAD), Centre Hospitalier Universitaire Dijon, Dijon, France
14. Génétique des Anomalies du Développement, UMR1231; Fédération Hospitalo-Universitaire Médecine Translationnelle et Anomalies du Développement (TRANSLAD) et Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares Défi-Bourgogne, Centre Hospitalier Universitaire Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Maladies neuromusculaires, myopathie des ceintures, exome, TRAPPC11, disomie uniparentale

Résumé :

Introduction : TRAPP est un complexe protéique impliqué dans le transport du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi. À ce jour, seuls 20 patients avec 13 variants génétiques pathogènes différentes du gène *TRAPPC11* (5 variants au niveau de sites d'épissage, 1 délétion tronquante de petite taille et 7 faux-sens) ont été rapportées. La variation *TRAPPC11* NM_021942.5:c.1287+5G > A présente un effet fondateur dans la communauté huttérite, avec une fréquence de 7 % à l'état hétérozygote dans la population huttérite. Cette variation entraîne une délétion en phase de 58 acides aminés (Ala372_Ser429del) dans le domaine foie gras.

Méthodes : Un jeune garçon de 15 mois, issu d'une famille sans de notion de consanguinité, a été adressé pour bilan étiologique. Il présentait un retard de développement, une faiblesse musculaire des 4 membres et prédominante au niveau de la ceinture pelvienne, une microcéphalie sévère (-5DS) sans dysmorphie faciale, une dysmétrie légère des membres supérieurs, des convulsions contrôlées sous Lévétiracétam, un corps calleux fin et complet à l'IRM cérébrale et une légère augmentation des CPK à 670 UI/L. A l'âge de 4 ans, une aggravation de l'épilepsie a été observée sur EEG de sommeil avec apparition de poly-pointes ondes du sommeil, d'où l'ajout de valproate de sodium et clobazam. Il persistait une faiblesse musculaire avec la même distribution topographique, une microcéphalie sévère (< -5DS), un retard de développement global et un corps calleux fin persistant mais complet.

Résultats : Le séquençage haut débit d'exome (ES) en trio a identifié une variation pathogène homozygote du site d'épissage (NM_021942.5:c.1287+5G > A) dans l'intron 12 du gène *TRAPPC11*, hérité uniquement du père. La cartographie sur les données d'ES a identifié une disomie uniparentale segmentale paternelle (DUP) du chromosome 4 incluant le locus *TRAPPC11*.

Discussion : Cette variation pathogène du gène *TRAPPC11* avait été précédemment rapportée à l'état homozygote chez 5 cas avec microcéphalie, retard psychomoteur précoce, mouvements hyperkinétiques, ataxie tronculaire, mais sans faiblesse musculaire dans trois cas sur cinq ou, au plus, une faiblesse musculaire légère pour un cas. Cependant, notre patient présentait une faiblesse des 4 membres et une faiblesse prédominante des muscles de la ceinture pelvienne. Il n'existait pas d'autres gènes candidats ni dans l'intervalle et ni en dehors pouvant expliquer la sévérité phénotypique musculaire plus importante. Ce premier cas de dystrophie musculaire des ceintures récessive de type R18 (OMIM #615356), en lien avec une DUP paternelle segmentale, met également en évidence l'avantage de l'ES en trio pour le diagnostic moléculaire précoce d'enfants présentant un retard de développement sévère, résultant de mécanismes moléculaires inhabituels. Par ailleurs, ces résultats se sont avérés rassurants pour le conseil génétique, au regard le risque de récurrence lors de futures grossesses.

P081 : Characterization of CACNA1S truncating variants in two patients with congenital myopathy

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mélanie Fourgeaud (1, 2), Edoardo Malfatti (3, 4), Mireille Cossée (5, 6), Dimitri Renard (7), Julie Brocard (8), Anne-Sophie Nicot (8), Marion Larrieux (9), Corinne Thèze (10), Kamel Mamchaoui (11), Isabelle Marty (8), Julien Fauré (1), John Rendu (1)

1. Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, Grenoble, France
2. Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
3. Service Neurologie Médicale, Centre de Référence Maladies Neuromusculaires Nord-Est-Ile-de-France, CHU Raymond-Poincaré, Garches, France
4. U1179 UVSQ-INSERM Handicap Neuromusculaire: Physiologie, Biothérapie et Pharmacologie Appliquées, UFR des Sciences de la Santé Simone Veil, Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France
5. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France
6. PhyMedExp, Université de Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, France
7. Service de Neurologie, CHU Nîmes, Univ. Montpellier, Nîmes, France
8. Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, Grenoble Institut Neurosciences, Grenoble, France
9. Service de Biopathologie, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France
10. Laboratoire De Génétique Moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire De Montpellier, Montpellier, France
11. Centre De Recherche En Myologie, Sorbonne Université, Inserm, Institut De Myologie, Paris, France

Mots clefs : dihydropyridine receptor, CACNA1S-related myopathy, alternative splicing

Résumé :

Muscle contraction is triggered by a massive release of Ca^{2+} within myofibers in response to nerve excitation. This process, known as excitation contraction coupling (ECC), relies on the interaction of two Ca^{2+} channels, the dihydropyridine receptor (DHPR) and the type I ryanodine receptor (RYR1). The DHPR is a voltage-gated L-type Ca^{2+} channel composed of four subunits (α_1 , $\alpha_2\delta$, β , and γ). The α_1 subunit of DHPR forms the pore domain which is essential for proper functioning of ECC in skeletal muscle. Variants in the *CACNA1S* gene, encoding the α_1 subunit, have been recently identified in patients with congenital myopathies. We identified compound heterozygosity for nonsense variants of the *CACNA1S* gene in two unrelated patients presenting with muscle weakness. Here, we characterized the impact of these two *CACNA1S* truncating variants on transcript and protein expressions in one of them. Whole RNA-sequencing, completed by functional studies, revealed the unexpected consequences of these variants. Our findings could open up new perspectives in the understanding of pathophysiological mechanisms associated with *CACNA1S*-related diseases.

Pièce jointe : Fourgeaud, poster.docx

P082 : Apport de l'IRM musculaire dans l'évaluation fonctionnelle d'adultes présentant une Arthrogrypose Multiple Congénitale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marion FINZI (1), Maryia RAIKOVA (2), Hoai Thu NGUYEN (3), Shenhao DAI (1), Chantal DURAND (3), Dominic PERENNOU (1), Klaus DIETRICH (4, 5)

1. Institut De Rééducation, Service De Médecine Physique Et Réadaptation, CHU Grenoble Alpes, Site Sud, 38130 Echirolles, France, Grenoble, France
2. Service d'Imagerie médicale, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France
3. Service d'Imagerie et Radiologie pédiatrique, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France
4. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, La Tronche, France
5. Inserm, U1209, Institut Of Advanced Biosciences, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : IRM musculaire, évaluation fonctionnelle, arthrogryposes multiples congénitales, Amyoplasie

Résumé :

Introduction : L'arthrogrypose multiple congénitale (AMC) se définit par des limitations articulaires congénitales touchant au moins deux niveaux articulaires, conduisant à des handicaps multiples. La fonction musculaire est altérée. Le but de notre étude était d'évaluer la corrélation entre l'infiltration graisseuse musculaire avec les déficiences et limitations d'activité chez des adultes présentant une AMC.

Méthode: Cette étude évalue des adultes non sélectionnés adressés au centre de références de l'AMC entre 2010 et 2020. Tous ont bénéficié d'une évaluation pluridisciplinaire, ainsi qu'une IRM musculaire corps entier. Les muscles ont été analysés grâce à l'échelle de Mercuri, quantifiant l'infiltration graisseuse. Deux groupes étiologiques ont été formés selon l'étiologie Amyoplasie et Arthrogryposes Distales (AD), les deux formes les plus communes d'AMC.

Résultats : La moyenne d'âge des 53 adultes (34 femmes) était de 34 ans, 35 avaient une Amyoplasie, et 18 une Arthrogrypose Distale. Dans les deux groupes d'individus avec Amyoplasie et AD, nous avons retrouvé une corrélation significative entre le score Mercuri moyen et l'évaluation manuelle de la faiblesse musculaire aux membres supérieurs et inférieurs. De plus, dans l'Amyoplasie, les scores Mercuri des membres supérieurs et inférieurs étaient corrélés à l'amplitude articulaire passive, le score Mercuri des membres inférieurs était corrélé au test de marche de 6 minutes, et celui des membres supérieurs à la mobilité de la main dans l'espace. Dans l'AD, ces corrélations n'ont pas été retrouvées.

Conclusion : Notre étude est la première à étudier le lien entre imagerie médicale et aspects fonctionnels dans l'AMC. L'IRM musculaire, un puissant outil diagnostique, est aussi hautement adapté pour évaluer le handicap fonctionnel. Des scores Mercuri élevés étaient corrélés à de plus grandes déficiences et une moindre mobilité.

P083 : Agénésie du pancréas et holoprosencéphalie : un variant récurrent dans le gène *CNOT1*, description d'un cas fœtal

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Auriane COSPAIN (1, 2), Marie FAUCHER (2), Aurélie CAUCHOIS (3), Wilfrid CARRE (2), Marie DE TAYRAC (2), Sylvie ODEnt (1), Chloé QUELIN (1, 3), Christèle DUBOURG (2)

1. Service de Génétique Clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
2. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes, Rennes, France
3. Service d'Anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Rennes, Rennes, France

Mots clefs : *CNOT1*, holoprosencéphalie, agénésie/hypoplasie du pancréas, examen foetopathologique

Résumé :

Introduction : L'holoprosencéphalie (HPE) est une malformation cérébrale cliniquement et génétiquement hétérogène. Dans un cadre syndromique, elle peut être associée à diverses malformations fœtales, parfois non détectables lors des échographies de dépistage prénatal.

Méthodes : Nous rapportons le cas d'un fœtus porteur d'une HPE semi-lobaire diagnostiquée à l'échographie, pour lequel un examen foetopathologique ainsi qu'un séquençage complet de l'exome en trio a été réalisé suite à une interruption médicale de grossesse.

Résultats-Discussion : L'autopsie fœtale a confirmé la malformation cérébrale de type HPE semi-lobaire et a de plus révélé une agénésie complète du pancréas. L'analyse de l'exome a mise en évidence le variant faux-sens c.1603C>T, p.(Arg535Cys) dans le gène *CNOT1*, apparu *de novo* chez le fœtus. Dans la littérature 5 enfants porteurs de ce même variant dans *CNOT1* ont été décrits. Tous les patients présentaient une HPE et 4 sur les 5 patients décrits avaient une insuffisance pancréatique endo- et exocrine ou une agénésie du pancréas. Le gène *CNOT1* code pour une sous-unité du complexe CCRN4-NOT, impliqué dans la dégradation post-transcriptionnelles des ARNm, et est exprimé au stade précoce du développement embryonnaire. En 2019, De Franco et al., suggèrent un effet précoce de ce variant sur la voie Sonic Hedgehog à l'origine d'une inhibition de la répression de SHH et d'un blocage de la différenciation des cellules pluripotentes en cellules pancréatiques.

Conclusion : Cette observation est la première description fœtale du phénotype associant HPE et anomalie du développement pancréatique lié au variant récurrent c.1603C>T, p.(Arg535Cys) dans *CNOT1*. L'agénésie pancréatique, difficilement détectable lors des échographies obstétricales, est cependant un élément diagnostique essentiel et conforte l'importance de l'examen foetopathologique pour orienter les analyses génétiques.

Pièce jointe : Abstract poster *CNOT1* assises 2022_22.09.docx

P084 : Génétique de la maladie de Hirschsprung: des nouveaux gènes aux diagnostics moléculaires.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Thuy-Linh Le (1), Chris Gordon (1), Anna Pelet (1), Louise Galmiche (2), Fabienne Jabot-Hanin (1), Anne-Sophie Jannot (3), Franck Boismoreau (4), Jean-François Brunet (4), Céline Huber (1), Geneviève Baujat (1), Valérie Cormier-Daire (1), Salima El Chehadeh (5), Xiaomin Dong (6), Tiong Tan (6), John Christodoulou (6), Jonathan Levy (7), Yline Capri (7), Severine Drunat (7), Anne-Claude Tabet (7), Fabien Guimiot (7), Jelena Martinovic (8), Mathilde Lefebvre (9), Antoinette Gelot (9), Sandra Whalen (10), Linda Mouthon (10), Boris Keren (10), Marie Hully (11), Cyril Gitiaux (11), Olivier Goulet (11), Christophe Chardot (11), Debby Hellebrekers (12), René De Coe (12), Alice Brooks (13), Robert Hofstra (13), Tania Attié-Bitach (1), Consortium International HSCR (1), Sophie Thomas (1), Nadège Bondurand (1), Jeanne Amiel (1), Stanislas Lyonnet (1)

1. , Institut Imagine - INSERM UMR1163, Paris, France
2. , CHU Nantes, Nantes, France
3. , Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
4. , Ecole Normal Supérieure, Paris, France
5. , Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France
6. , Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australie
7. , Hôpital Robert Debré, Paris, France
8. , Hôpital Antoine-Béclère, Paris, France
9. , Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
10. , Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
11. , Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
12. , Maastricht University, Maastricht, Pays-Bas
13. , Erasmus MC, Rotterdam, Pays-Bas

Mots clefs : maladie de Hirschsprung, ciliopathies, SMO, neurocristopathies, ERBB3, ERBB2

Résumé :

La maladie de Hirschsprung (MH) est une neurocristopathie, caractérisée par une absence des neurones entériques dans la partie distale de l'intestin. La majorité des patients est atteinte d'une MH isolée, dans laquelle les rôles du gène majeur *RET* ainsi que des variants non-codants prédisposants ont été démontrés. La MH syndromique représente 30% des cas, souvent associés à des mutations au sein des gènes impliqués dans le développement de la crête neurale, dont *EDNRB*, *EDN3*, *ZEB2*, *PHOX2B*, et *SOX10*. Cependant, des variations géniques n'ont été trouvées que chez 60% de patients. Notre travail a donc visé à identifier de nouveaux gènes candidats, de nouvelles catégories d'altérations génomiques, et des facteurs modificateurs chez des patients dépourvus à ce jour de diagnostic moléculaire.

Afin d'étudier le rôle de variants rares dans la MH isolée, nous avons séquencé un panel de 92 gènes dans une cohorte multinationale de 384 patients caucasiens et asiatiques. Des études d'association des variants rares ont montré une forte association de notre panel de gènes avec la maladie, mais la charge mutationnelle de chaque gène n'atteint pas le seuil de signification statistique. Ces résultats suggèrent qu'une accumulation de variants rares de plusieurs gènes candidats prédispose des individus à la MH. De plus, nos analyses statistiques permettent d'optimiser la valeur prédictive des variations géniques identifiées afin d'établir un modèle de prédiction de risque de MH chez chaque individu.

Concernant les formes syndromiques, notre étude d'exomes et de génomes a permis d'incriminer deux nouvelles voies de signalisation développementale. D'abord, par des variants bialléliques du gène *SMO* chez des patients atteints de ciliopathies, puis des variants bialléliques des gènes *ERBB3* et *ERBB2* chez des patients atteints d'une neurocristopathie complexe. De nouveaux patients ont été recrutés grâce à nos collaborations avec les hôpitaux parisiens et le Consortium International de la MH. Dans chaque cas, des analyses fonctionnelles ont démontré les

conséquences délétères des variants identifiés sur la stabilité des ARN messagers, sur la fonction des protéines, et sur l'activation des voies de signalisation en aval. Ces travaux ont mis en évidence l'importance des voies de signalisation de NRG1-ERBB3-ERBB2 et Sonic Hedgehog dans le développement du système nerveux entérique, ainsi que l'implication des gènes *SMO*, *ERBB3* et *ERBB2* dans la MH syndromique.

En conclusion, le présent travail a permis de réévaluer le modèle oligogénique de la MH isolée, de décrire deux nouveaux syndromes prédisposant à la MH, dont des ciliopathies associées à des variants bialléliques de *SMO*, et une neurocristopathie complexe associée à des variants bilalléliques de *ERBB3* et de *ERBB2*. Il montre enfin, de nouveau, le dialogue mutationnel à un même locus (*SMO*, *ERBB3* et *ERBB2*), entre des altérations conduisant à une anomalie de développement, et des variants alléliques impliqués dans l'oncogénèse.

P085 : Next Generation Sequencing leads to genotype/phenotype correlations enlightening Amelogenesis Imperfecta classification

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Agnès Bloch-Zupan (1), Tristan Rey (2), Alexandra Jimenez Armijo (3), Marzena Kawczynski (4), Corinne Stoetzel (5), Hélène Dollfus (5), Bénédicte Gérard (2), Marie-Cécile Manière (4), Virginie Haushalter (6)

1. Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, France ; Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-dentaires Hôpital Civil, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg ; Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS- UMR7104, Illkirch, France, 1Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, France ; Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-dentaires Hôpital Civil, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg ; Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS- UMR7104, Illkirch, France, Strasbourg, France
2. Service de Génétique Médicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Institut Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France, Service de Génétique Médicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Institut Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France, Strasbourg, France
3. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS- UMR7104, Illkirch, France, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS- UMR7104, Illkirch, France, Illkirch-graffenstaden, France
4. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-dentaires Hôpital Civil, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Strasbourg, France, Strasbourg, France
5. Laboratoire de Génétique Médicale, UMR_S INSERM U1112, IGMA, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, FMTS, Strasbourg, France, Laboratoire de Génétique Médicale, UMR_S INSERM U1112, IGMA, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, FMTS, Strasbourg, France, Strasbourg, France
6. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS- UMR7104, Illkirch, France, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM U1258, CNRS- UMR7104, Illkirch, France, Illkirch-Graffenstaden, France

Mots clefs : NGS, Amelogenesis Imperfecta, syndromes

Résumé :

Amelogenesis imperfecta (AI) is a heterogeneous group of genetic rare diseases disrupting enamel development (Smith et al., 2017). The clinical phenotypes can be described as hypoplastic, hypomineralized or hypomature enamel and serve as a basis, together with the mode of inheritance, to Witkop's classification (Witkop, 1988). AI can be observed in isolation or associated with others symptoms in syndromes. The occurrence of the pathology was estimated to range from 1/700 to 1/14000 (Crawford et al., 2007). More than 44 genes have been currently described as causative.

OBJECTIVES: We analyzed using next generation sequencing (NGS) a heterogeneous cohort of AI patients in order to determine the molecular etiology of the pathology and to improve diagnosis and disease management.

METHODS: Patients presenting with so called isolated or syndromic AI were enrolled and phenotyped at the Reference Centre for Rare Oral and Dental Diseases (O-Rares) using D4/phenodent protocol (www.phenodent.org). Families gave a written informed consent for the molecular analysis and diagnosis using a dedicated NGS panel called GenoDENT containing 516 genes (Prasad et al., 2016; Rey et al., 2019).

RESULTS: 200 AI patients were proposed a diagnostic genetic test using the GenoDENT panel. 74% were diagnosed with non-syndromic amelogenesis imperfecta and 26% with syndromic amelogenesis imperfecta. In 62,5% pathogenic variants were identified. The most frequently discovered modified genotypes concerned *FAM83H*, *MMP20*, *COL17A1* genes. Patients negative to the panel were resolved with exome sequencing unravelling for example *ACPT* mutations or digenic inheritance.

CONCLUSION: NGS GenoDENT panel is a validated and cost-efficient technique offering new perspectives to understand underlying molecular mechanisms of AI. Discovering mutations in genes involved in syndromic AI (*CNNM4*, *WDR72*, *FAM20A*...) transformed patient overall care. Unravelling the genetic basis of AI shed light on Witkop's AI classification.

FUNDING: This work was financed by the project No. 1.7 "RARENET: a trinational network for education, research and management of complex and rare disorders in the Upper Rhine" co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF) of the European Union in the framework of the INTERREG V Upper Rhine program as well as to the ERN (European reference network) CRANIO initiative. This work was also supported by grants from the French Ministry of Health (PHRC 2008 N°4266 Amelogenesis imperfecta), the University Hospital of Strasbourg (HUS, API, 2009-2012, 'Development of the oral cavity: from gene to clinical phenotype in Human' and the grant ANR-10-LABX-0030-INRT, a French State fund managed by the Agence Nationale de la Recherche under the frame programme Investissements d'Avenir labelled ANR-10-IDEX-0002-02. This work is a part

of the Projet E-GENODENT financed by the Fonds d'Intervention Régionale (FIR) of the Agence Régionale de Santé Grand Est (2019-2022).

P086 : Syndrome de Townes-Brocks (SALL1) : précision du phénotype notamment auditif dans une cohorte de 42 patients

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Fiona Leduc (1, 2), Fabienne Escande (3), Florence Petit (1), Laurence Bellengier (1, 2), Catherine Vincent-Delorme (1, 2), Sylvie Manouvrier-Hanu (1), Clémence Vanlerberghe (1, 2)

1. Clinique de génétique « Guy Fontaine », CHU Lille, Lille, France
2. Centre de référence « Surdités Génétiques », CHU Lille, Lille, France
3. UF Oncologie moléculaire, Centre Biologie Pathologie, CHU Lille, Lille, France

Mots clefs : Syndrome de Townes Brocks, gène SALL1, surdité

Résumé :

Le syndrome de Townes-Brocks (TBS) est une pathologie génétique autosomique dominante, à pénétrance complète et expressivité variable, liée à des mutations du gène *Sal-like 1* (*SALL1*). Il comprend classiquement une triade clinique : imperforation anale, oreilles dysplasiques (tubercules, fistules, anomalies des hélix) et malformations des pouces (triphalangés, polydactylie pré-axiale), pouvant être associée à d'autres atteintes notamment auditives. Plus de 150 cas ont été rapportés dans la littérature permettant une bonne description du phénotype malformatif associé au TBS. La surdité y est décrite comme fréquente (65%), le plus souvent neurosensorielle et de sévérité variable. Cependant, l'âge d'apparition, le profil évolutif ou la présence de malformations de l'oreille interne sont rarement précisés. Or ces éléments peuvent permettre d'ajuster le suivi et la prise en charge précoce de ces patients.

L'étude du gène *SALL1* est réalisée au CHU de Lille depuis 2006. L'objectif de notre étude est de préciser le phénotype, notamment auditif, des patients présentant un TBS confirmé sur le plan moléculaire. Nous disposons d'une cohorte de 42 patients issus de 25 familles. D'après les données présentes au laboratoire, qui sont parcellaires, 15/42 patients (36%) présentaient une surdité au moment du diagnostic. Elle était congénitale (1/4) ou apparue dans l'enfance (3/4), le plus souvent neurosensorielle (6/8), bilatérale (5/6) et légère (3/5). L'imagerie des rochers montrait des malformations des osselets chez un patient sourd et un patient sans donnée quant à son audition (2/3). 14/15 patients sourds avaient des malformations des oreilles externes comparativement à 18/27 patients normo-entendants *a priori*, ce qui en faisaient le signe clinique le plus fréquent dans notre cohorte.

Par ailleurs, 20/42 présentaient une malformation des membres supérieurs avec une majorité de patients ayant une polydactylie pré-axiale ou un pouce triphalangé et 17/42 présentaient une imperforation anale. Enfin, 18/42 patients présentaient une anomalie réno-urinaire, ayant évolué vers une insuffisance rénale chronique pour 10 d'entre eux.

25 variations pathogènes ou probablement pathogènes de *SALL1* ont été identifiées : 8 non-sens, 16 frameshift et 1 large délétion emportant tout le gène. A notre connaissance, 7 étaient survenues *de novo* et 9 étaient héritées. Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype évidente dans cette cohorte, tout comme dans la littérature.

Les données dont nous disposons ayant été recueillies au moment de la prescription de l'analyse moléculaire, la surdité a pu apparaître secondairement chez certains patients. Ces résultats préliminaires vont donc être précisés en recontactant les cliniciens référents des patients, afin de connaître leur évolution et compléter les données manquantes. Nous suggérons d'étendre cette étude aux patients ayant bénéficié de l'analyse du gène *SALL1* dans un autre laboratoire, dans le cadre d'un appel à collaboration.

Pièce jointe : Résumé Syndrome de Townes Brocks SALL1 Assises 2022.doc

P087 : Phénotypage standardisé d'une cohorte de 350 patients et analyse combinée de 50 exomes et génomes pour une maladie complexe : le spectre Oculo-Auriculo-Vertebral (OAVS)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Thomas Sagardoy (1, 2), Angèle Tingaud-Sequeira (1), Laetitia Gaston (3), Sacha Schutz (4), Aurélien Trimouille (1), Caroline Rooryck (1)

1. Laboratoire MRGM, INSERM U1211, Service de génétique médicale, Université de Bordeaux; CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
2. Service d'oto-rhino-laryngologie, de chirurgie cervico-faciale et d'ORL pédiatrique, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
3. Service de génétique médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
4. , Labsquare, Brest, France

Mots clefs : OAVS, Goldenhar, burden-test, microtie, microsomie hémifaciale, acide rétinoïque, anomalies craniofaciales, maladie complexe, oligogénisme

Résumé :

Le Spectre Oculo-Auriculo-Vertebral (OAVS) ou Syndrome de Goldenhar est une anomalie du développement embryonnaire des premier et deuxième arcs branchiaux, principalement caractérisée par une microsomie hémifaciale associée à des malformations auriculaires, oculaires et vertébrales. L'hétérogénéité clinique et génétique de ce spectre avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable, rendent son diagnostic moléculaire complexe. Des CNV ou SNV pathogènes ont été identifiés chez environ 15 % des patients OAVS, avec peu de loci et gènes récurrents, et environ 10% de cas familiaux. Afin de s'aventurer au-delà du monogénique, nous avons développé une approche clinico-biologique combinée. D'un point de vue clinique, nous avons standardisé les données phénotypiques des 350 patients issus de notre cohorte OAVS via l'ontologie HPO, afin d'établir une heatmap de similarité sémantique, pour rechercher des clusters phénotypiques et établir des endophénotypes au sein de la cohorte. D'autre part, d'un point de vue moléculaire, nous avons analysé conjointement 45 exomes et 5 génomes de patients OAVS en simplex, avec des approches de type test oligogénique et burden-test, incluant une comparaison à une cohorte de témoins. En effet, après la recherche de variants à effet fort, l'analyse a été étendue aux loci de plus faible pénétrance, en identifiant des combinaisons de variants altérant les protéines et raisonnablement fréquents. L'idée est d'identifier des effets combinés de petits facteurs de risque pour atteindre une puissance statistique suffisante pour identifier les gènes candidats. Nous avons confronté ces gènes à nos listes de gènes candidats pour l'OAVS et aux voies de signalisation impliquées dans le développement craniofacial. D'autres analyses multivariées combinant les études omiques mais aussi des études environnementales sont nécessaires pour décrypter les bases étiologiques de cette maladie complexe.

P088 : Etude épigénétique : une aide dans l'impasse du diagnostic du syndrome Kabuki

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nathalie Pallares-Ruiz (1), Erfan Aref-Eshgh (2), Bekim Sadikovic (2), Olivier Ardouin (3), David Baux (4, 5), Thomas Guignard (6), Kevin Yaou (7, 8), Marine Legendre (9), Stanislas Lyonnet (10), Jean-Luc Alessandri (11), Marion Gérard (12), Francis Ramond (13), Damien Haye (14), Anne-Marie Guerrot (15), Cyril Mignot (16), Bérénice Doray (11), Varoona Bizaoui (12), Guilaine Boursier (17), David Geneviève (18), Mouna Barat-Houari (17)

1. Unité des Maladies rares et Auto-inflammatoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, Montpellier Cedex 5, France
2. Molecular Genetics Laboratory, Molecular Diagnostics Division, London Health Sciences Centre, London, ON N6A5W9, Canada
3. Plateau de Médecine Moléculaire et Génomique, CHU de Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France
4. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France
5. INM, Univ Montpellier, Inserm, Montpellier, France
6. Unité de Génétique Chromosomique, CHU de Montpellier, Montpellier, France
7. Institute of Advanced Biosciences, Centre de recherche UGA, Inserm U1209, CNRS UMR 5309, Grenoble, France
8. SeqOne, Genomics, Montpellier, France
9. Unité de génétique, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
10. Service génétique Médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
11. Consultations externes de pédiatrie, CHD Félix-Guyon, Saint-Denis, France
12. Génétique Médicale, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Caen, France
13. Génétique Médicale, CHU de Saint Etienne - Hôpital Nord, Saint Etienne, France
14. Service de Génétique, CHU Nice - Hôpital l'Archet2, Nice, France
15. Génétique Clinique, CHU Rouen - Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France
16. Unité Fonctionnelle de Génétique Médicale, AP-HP - Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France
17. Unité des Maladies rares et Auto-inflammatoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, Montpellier, France
18. Département de Génétique Médicale, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : Syndrome Kabuki, variants pathogènes, KMT2D, KDM6A, épigénétique, méthylation

Résumé :

Le syndrome Kabuki (SK) est une maladie génétique rare avec une prévalence de 1/32000 naissances mais qui est fréquente chez les fœtus avec malformation. Le diagnostic clinique du SK peut être difficile au cours de la première année de vie ou lorsque les caractéristiques dysmorphiques sont atypiques. L'identification de variants pathogènes *de novo* dans les 2 gènes connus du SK (*KMT2D* et *KDM6A*) représente alors une confirmation du diagnostic. Notre laboratoire propose ainsi une analyse moléculaire des gènes responsables du SK ainsi que d'autres gènes régulant la méthylation via une approche haut débit par panel de gènes cibles. Depuis sa mise en place, cette stratégie moléculaire a confirmé le diagnostic clinique du SK dans environ 70.7% des cas (29/41 patients SK), parmi lesquels 96,5% (28/29) présentent un variant de classe 4 ou 5 dans *KMT2D* et seulement 3,4% (1/29) dans *KDM6A*. Cependant, l'absence de confirmation moléculaire dans 29.3% des cas (12/41) soulève la question suivante : existe-t-il un variant non détecté par les techniques utilisées ou s'agit-il d'un autre gène ?

Récemment, des profils uniques de méthylation de l'ADN génomique de certains gènes ou épi-signatures ont été établis (Aref-Eshghi E, Am. J. Hum. Genet, 2020). Afin de répondre à la question posée, une étude du profil de méthylation de l'ADN des 11/12 patients « négatifs » pour ces 2 gènes a été réalisée, en collaboration avec le Dr Sadikovic via la plateforme EpiSign-CAN. Au préalable, une reprise minutieuse des données cliniques a permis un classement en 2 groupes : patients «SK typiques» (n=3) et «SK atypiques» (n=8). Les résultats montrent que seuls les patients «SK typiques» présentent une signature épigénétique similaire à celle préalablement établie lors de l'analyse des patients avec un variant *KMT2D* ou *KDM6A*, ce qui suggère un diagnostic différent pour les «SK atypiques».

La ré-analyse des données de séquençage des 3 patients «SK typiques» avec épi-signature spécifique, à l'aide du pipeline bio-informatique MOBIDL (<http://github.com/mobidic/MobiDL>) plus performant pour la détection des indels et ensuite l'analyse des variations du nombre de copies, ont permis d'identifier 2 nouveaux variants *KMT2D*. Un variant tronquant, délétion de 20 nucléotides dans l'exon 34 : c.9962_9993del ; p.(Arg3321Hisfs*91)) et une délétion d'au moins une partie de l'exon 35. Ce résultat permet de confirmer le diagnostic du SK pour 2 patients sur 3. Une analyse moléculaire étendue aux régions introniques profondes et régulatrices pourrait aider à identifier le variant causal chez le troisième.

Compte tenu du faible effectif de notre étude, il serait intéressant de répliquer ce résultat sur un échantillon plus large, afin de pouvoir généraliser l'épi-signature dans le SK. Une telle approche apporterait une aide précieuse et complémentaire au NGS, et permettrait la sortie de l'impasse diagnostique pour les patients SK et probablement aussi pour des patients atteints d'autres chromatinopathies.

Pièce jointe : Abstract_Assises_Kabuki_2022.doc

P089 : PhenoGenius: un atlas structuré et requêteable des associations génotypes-phénotypes en maladie mendélienne

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Kevin Yaury (1, 2), Nicolas Duforet (2), Quentin Testard (3), Sacha Beaumeunier (2), Yannis Duffourd (4, 5), Jerome Audoux (2), Marie de Tayrac (6), Nicolas Chatron (7), Sophie Nambot (8), Cedric Le Marechal (9), Jean-François Taly (10), Wilfrid Carre (11), Gaetan Lesca (7), Claire Bardel (12), Frederic Tran Mau Them (8), Marc Planes (9), Marie Pierre Audrezet (9), Laure Raymond (10), Bruno Bzezniak (13), Charles Coutton (14), Veronique Satre (14), Pauline Le Tanno (14), Julien Faure (15), Nathalie Roux-Buisson (16), John Rendu (15), Mouna Barat-Houari (17), Elodie Sanchez (18), Marjolaine Willems (19), Thomas Guignard (20), Dimitri Larue (2), Anne-Laure Bouge (2), Jean-Marc Holder (2), Denis Bertrand (2), Virgine Bernard (14), Christophe Philippe (8), Sylvie Odent (21), Damien Sanlaville (22), Laurence Faivre (8), David Genevieve (19), Laurent Mesnard (23), Nicolas Philippe (2), Julien Thevenon (24)

1. Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
2. , SeqOne Genomics, Montpellier, France
3. Institute of Advanced Biosciences, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
4. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU de Dijon, Dijon, France
5. UMR1231 GAD, Inserm – Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France
6. Laboratoire de Bioinformatique et Génétique Computationnelle; Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes, Rennes, France
7. Département de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
8. Département de Génétique, CHU de Dijon, Dijon, France
9. Laboratoire de Génétique, CHU Brest, Brest, France
10. , Eurofins Biomnis, Lyon, France
11. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU Rennes, Rennes, France
12. Service de Biostatistique-bioinformatique et plateforme NGS, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
13. UMS GRICAD, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
14. Département de Génétique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
15. UF de Biochimie Génétique et Moléculaire, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
16. , Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France
17. Laboratoire de Génétique des Maladies Rares et Auto-inflammatoires, Hopital Arnaud de Villeneuve, CHRU de Montpellier, Montpellier, France
18. Unité Inserm U1183, Hopital Saint Eloi, CHRU de Montpellier, Montpellier, France
19. Service de Génétique Clinique, Hopital Arnaud de Villeneuve, CHRU de Montpellier, Montpellier, France
20. Unité de Génétique Chromosomique, Hopital Arnaud de Villeneuve, CHRU de Montpellier, Montpellier, France
21. Service de Génétique Clinique, CHU Rennes, Rennes, France
22. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
23. Soins Intensifs Néphrologiques et Rein Aigu, Hopital Tenon, APHP, Paris, France
24. Service de Génétique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : phenomics, association genotype-phenotype, bioinformatique, suggestion diagnostique, HPO

Résumé :

Introduction: Les connaissances en maladies mendéliennes sont majoritairement disponibles en texte libre dans des bases de données manuellement curées ou dans des articles scientifiques. L'initiative Human Phenotype Ontology porté par le Jackson Laboratory (HPO JAX) vise à standardiser la dénomination de données cliniques et répertorier les associations génotypes-phénotypes connues afin de permettre l'utilisation du phénotype humain dans les analyses bioinformatiques. Cependant, ce catalogue est actuellement incomplet ne permettant pas encore une utilisation généralisée, laissant la place à d'autres méthodologies de collecte de connaissances.

Méthodes: Nous avons développé une méthodologie d'extraction des associations génotypes-phénotypes basée sur ElasticSearch des données en texte libre (OMIM, MedGen, HPO JAX, DD2GP, Orphanet et l'ensemble des abstracts de PubMed). L'ensemble des informations est formaté dans une matrice d'association génotype-phenotypes nommée PhenoGenius. Cette matrice est la base de 2 applications : (i) un outil de suggestion de diagnostic génétique basé sur la clinique du patient (ii) un outil de suggestion d'investigations moléculaires, ciblée ou pangénomique, obtenu par détection d'enrichissement statistique de symptômes. Nous avons testé ces deux outils sur une cohorte multicentrique de 760 patients avec un diagnostic génétique atteint d'anomalies du développement ou d'atteinte rénale.

Résultats: En janvier 2021, notre atlas présente plus de 2 millions d'associations gene-HPO, recouvre 4.974 gènes et 9.687 termes HPO, soit une augmentation de 235% du nombre d'associations, 10 % du nombre de gènes et 2 % du nombre de HPO couvert en comparaison avec HPO JAX. 76% des associations sont exclusives à une seule base de données, soulignant la nécessité de diversifier les sources de données. Basé sur cet atlas, la performance de l'outil de priorisation obtient une médiane des rank du gène diagnostique de 66, soit une forte amélioration comparé aux meilleurs outils actuels (médiane des ranks à 144 pour l'outil CADA). L'outil de suggestion des panels propose le bon panel diagnostique dans 43% des cas et présente une aide à la décision sur la prescription d'un test ciblé ou pangénomique.

Conclusion: PhenoGenius est à ce jour l'atlas des associations génotypes-phénotypes en maladie mendélienne le plus complet, permettant d'explorer les gènes associés à une liste de symptômes. Cet atlas peut être utile à de nombreuses applications en routine clinique telles que la génération d'un panel in silico personnalisé, la suggestion de symptômes associés en vue d'un diagnostic différentiel et la suggestion de voies métaboliques enrichies en signe clinique.

P090 : Raccourcissement significatif de la longueur des télomères en période prénatale en cas de malformation congénitale et d'hypotrophie fœtale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Carole Goumy (1), Lauren Véronèse (1), Rodrigue Stamm (1), kamil Hadjab (1), Farida Godeau (1), Delphine Voisin (1), Laetitia Gouas (1), Gaëlle Salaun (1), Céline Pebrel (1), Philippe Vago (1), Andrei Tchirov (1)

1. Cytogénétique Médicale CHU Clermont-Ferrand, CHU ESTAING - FACULTE DE MEDECINE CYTOGENETIQUE MEDICALE, Clermont-Ferrand, France

Mots clés : longueur télomérique, PCR quantitative, liquide amniotique, villosités chorales, malformations congénitales, retard de croissance intra-utérin

Résumé :

Les télomères coiffent l'extrémité des chromosomes et sont constitués d'une répétition de une à quelques dizaines de kilobase(s) d'une séquence répétée de type TTAGGG. À chaque division cellulaire, les modalités de la réplication de l'ADN rendent inéluctables le raccourcissement des télomères aboutissant à la sénescence cellulaire. Le rôle de la longueur des télomères (LT) a été largement étudié chez l'homme en cancérologie et dans plusieurs pathologies regroupées sous le terme de « téloméropathies » mais reste peu connu en période prénatale. Au cours du développement embryonnaire, les télomères doivent être suffisamment longs pour assurer une croissance cellulaire extrêmement rapide. Les cellules embryonnaires sont capables de limiter le raccourcissement des télomères grâce à l'expression d'une enzyme appelée télomérase. Le maintien d'une LT suffisante étant indispensable à la poursuite des divisions cellulaires, nous émettons l'hypothèse qu'un raccourcissement anormal des télomères pourrait favoriser la survenue d'anomalies du développement.

Dans cette étude nous avons mesuré la longueur des télomères (LT) par PCR quantitative (Light cycler 480, technique SYBR Green I), à partir d'ADN extrait en direct sur des prélèvements de liquide amniotique (LA, N=220) et de villosités chorales (VC, N=65). Nous avons comparé les LT dans les deux types de prélèvements, en fonction du sexe fœtal, de l'âge gestationnel et de la présence ou non d'anomalie du développement (retard de croissance intra-utérin < 3^{ème} percentile et différents types de malformations). Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel Sem (Kwiatkowski, 2000).

Nos résultats montrent que la LT est beaucoup plus élevée dans le LA que dans les VC. La LT ne semble pas influencée par le terme de la grossesse ni par le sexe fœtal. Nous observons un raccourcissement significatif des télomères dans les amniocytes de fœtus malformés et hypotrophes. Ce raccourcissement est moins net dans les VC. Le LA, plus représentatif de l'embryon, semble être plus approprié que les VC pour étudier la LT en période prénatale. En cas de syndrome polymalformatif, la LT est encore plus basse qu'en cas de malformation unique. Elle semble donc corrélée à la sévérité du phénotype fœtal et pourrait avoir une valeur pronostique.

Plusieurs études ont constaté un raccourcissement des télomères dans les VC en cas de retard de croissance intra-utérin ¹⁻³. Notre étude montre que ce raccourcissement télomérique est également présent dans le LA. Chez l'homme, des malformations des membres et cérébrales ont été retrouvées chez des patients présentant des télomères courts ^{4,5}. Nos résultats viennent renforcer l'hypothèse d'un lien entre raccourcissement télomérique et survenue de malformations congénitales par limitation de la capacité répliquative des cellules, altérant l'organogenèse, principalement pour les organes dont la formation nécessite d'importantes divisions cellulaires.

Pièce jointe : Résumé télomères malformation Assises ou CHEC.docx

P091 : PHENOTYPE FOETAL DU SYNDROME CARDIO-UROGENITAL DÙ A UNE HAPLOINSUFFISANCE DU GENE MYRF

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Maud Favier (1), Louise C. Pyle (2), Eric Dahlen (3), Marion Auber-Lenoir (4), Julie Cattin (5), Nicolas Mottet (6), Francine Arbez-Gindre (7), Christelle Cabrol (8), Odile Boute (9), Louise Devisme (9), David Chitayat (10), Lev Prasov (11), Odelia Chorin (12), Annick Raas-Rothschild (13), Juliette Piard (8), Elise Brischoux-Boucher (14)

1. Génétique Laboratoire, CHRU Besançon, BESANCON, France
2. Division of Human Genetics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia , Etats-Unis
3. Génétique Laboratoire, CHRU Besançon, Besançon, France
4. Radiologie, CHRU Besançon, Besançon, France
5. Gynécologie-Obstétrique , CHRU Besançon, Besançon, France
6. Gynécologie-Obstétrique , CHRU Besançon, Besançon, France
7. Anatomo-pathologie, CHRU Besançon, Besançon, France
8. Centre de Génétique Humaine, CHRU Besançon, Besançon, France
9. Centre de Biologie Pathologie Génétique, CHU Lille, Lille, France
10. Department of Obstetrics and Gynecology, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada
11. Department of Ophthalmology and Visual Sciences, W. K. Kellogg Eye Center, Michigan, Etats-Unis
12. Institute of Rare Diseases, Edmond and Lily Safra Children's Hospital, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israël
13. Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv , Israël
14. Centre de Génétique Humaine, CHRU Besançon, Besancon, France

Mots clefs : MYRF, diagnostic prénatal, hernie de coupole diaphragmatique, malformation cardiaque congénitale, anomalies génito-urinaires.

Résumé :

Le gène *MYRF* code pour un facteur de transcription qui agit comme facteur de régulation de la myéline et qui est fortement exprimé dans le diaphragme, les poumons, le cœur en développement ainsi que dans les tissus oculaires. L'haploinsuffisance de *MYRF* est impliquée dans le syndrome cardio-urogénital (MIM 618280). Les caractéristiques communes de ce syndrome rare, décrit chez 16 patients dans la littérature (dont 1 cas en prénatal), sont une hernie de coupole diaphragmatique, une cardiopathie congénitale et des anomalies génito-urinaires. Des cas d'encéphalopathie aigüe transitoire avec lésion réversible du splénium du corps calleux (MERS) ainsi que des cas de nanophthalmie ont également été décrits associés aux variations du gène *MYRF*.

Après avoir fait dans notre service le diagnostic moléculaire de syndrome cardio-urogénital chez un fœtus, nous avons collaboré avec d'autres centres pour constituer une cohorte prénatale internationale de cas similaires. Nous rapportons ici les données échographiques, radiologiques, histologiques, pathologiques et moléculaires de six nouveaux fœtus non apparentés porteurs d'une variation délétère du gène *MYRF*. Tous présentent une association syndromique polymalformative similaire dont les signes cardinaux sont une hernie de coupole diaphragmatique, des anomalies cardiaques congénitales, une hypoplasie pulmonaire et des anomalies génito-urinaires. Le séquençage de l'exome ou du génome a permis d'identifier chez chacun un variant hétérozygote pathogène ou probablement pathogène de *MYRF*.

A ce jour, les caractéristiques cliniques récurrentes chez les enfants présentant des variants délétères du gène *MYRF* ont déjà été décrites mais le phénotype fœtal reste encore à définir pour en permettre le diagnostic prénatal. Ce travail confirme également l'intérêt du séquençage de l'exome en prénatal en cas de hernie de coupole diaphragmatique syndromique.

Pièce jointe : PHENOTYPE FOETAL - MYRF.pdf

P092 : Étude phénotypique du syndrome de Silver-Russell à partir d'une série de 19 patients adolescents et adultes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mélissa Burgevin (1), Agnes Lacroix (1), Karine Bourdet (2), Régis Coutant (3), Bruno Donadille (4), Laurence Faivre (5, 6), Sylvie Manouvrier-Hanu (7, 8), Florence Petit (9), Christel Thauvin-Robinet (10, 6), Annick Toutain (11), Irène Netchine (12, 13), Sylvie Odent (14, 15)

1. LP3C (Laboratoire de Psychologie: Cognition, Comportement, Communication), EA 1285, Univ Rennes, Rennes, France
2. Service de Pédiatrie, CHRU Brest, Brest, France
3. Service Endocrinologie pédiatrique, CHU Angers, Angers, France
4. Service Endocrinologie, Hôpital Saint Antoine, Paris, France
5. INSERM - Université Bourgogne Franche-Comté, UMR 1231 GAD team, Genetics of Developmental disorders, FHU TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
6. Centre de référence maladies rares Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Centre de Génétique, FHU TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
7. Centre de référence maladies rares Labellisé pour les Anomalies du Développement Nord-Ouest, Clinique de Génétique, CHU Lille, Lille, France
8. RADEME - EA7364 - Maladies Rares du Développement embryonnaire et du Métabolisme : du phénotype au génotype et à la Fonction, Univ Lille, Lille, France
9. Clinique de Génétique Guy Fontaine, CHU Lille, Lille, France
10. INSERM - Université Bourgogne Franche-Comté, UMR 1231 GAD team, Genetics of Developmental disorders, FHU TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
11. Service de Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Tours, France
12. Service d'explorations Fonctionnelles Endocriniennes, APHP, Hôpital des Enfants Armand Trousseau, Paris, France
13. Inserm, UMR S 938, Centre de Recherche Saint Antoine, Sorbonne Université, Paris, France
14. Service de Génétique Clinique, Centre Référence Anomalies du Développement CLAD Ouest, CHU de Rennes, Rennes, France
15. CNRS, IGDR (Institut de Génétique et Développement de Rennes) - UMR 6290, Univ Rennes, Rennes, France

Mots clefs : Syndrome de Silver-Russell, Phénotype clinique, Efficience intellectuelle, Cognition, Profil psychosocial, Facteurs associés

Résumé :

Le syndrome de Silver-Russell (SSR, OMIM#180860, ORPHA#813) est un syndrome (épi)génétique rare lié à l'empreinte parentale décrit pour la première fois par Silver et Russell en 1953 et 1954 respectivement. Ce syndrome se caractérise par l'association d'un retard de croissance intra-utérin et post-natal sévère, un périmètre crânien relativement préservé à la naissance, une asymétrie corporelle, un front proéminent et des difficultés d'alimentation pendant l'enfance. Le SSR est causé dans 5-10% des cas par une disomie uniparentale maternelle du chromosome 7 et un défaut de méthylation au locus *IGF2/H19* dans la région 11p15 dans 40-60% des cas. Dans de nombreux cas, les causes du SSR demeurent inconnues. Les individus atteints du SSR présentent des signes cliniques variables, notamment en fonction de la cause génétique sous-jacente. Si de nombreuses avancées ont été réalisées ces dernières années concernant les connaissances médicales relatives au SSR, certains aspects du phénotype du SSR restent encore peu connus. Les descriptions du phénotype cognitif et psychosocial sont notamment peu nombreuses et reposent parfois sur la description de patients dont le diagnostic n'a pas été confirmé au niveau moléculaire. Cette étude poursuivait ainsi deux objectifs : étudier les caractéristiques cognitives, psychologiques et comportementales des adolescents et adultes porteurs d'un SSR (e.g., efficience intellectuelle, fonctions exécutives, estime de soi, qualité de vie) et d'autre part, d'identifier les facteurs associés à ces différentes caractéristiques (e.g., âge, anomalie moléculaire, traitements). Au total, 19 participants ayant un SSR (8 adolescents et 11 adultes) âgés de 13 à 39 ans, et 19 participants contrôles ont pris part à cette recherche. Nous présenterons les résultats du phénotype clinique, cognitif et psychosocial des participants ayant un SSR. Les résultats de notre étude montrent que les participants ayant un SSR présentent des capacités intellectuelles similaires à celles de la population générale. Des difficultés cognitives et psychologiques ont été retrouvées chez les participants ayant un SSR. Cependant, ces difficultés ne s'expriment pas de la même manière chez les adolescents et les adultes ayant un SSR. Une importante variabilité interindividuelle était observée dans le groupe d'adultes ayant un SSR dû à un défaut de méthylation du locus *IGF2/H19* dans la région 11p15. Des liens entre le phénotype et le génotype des participants ont également été observés chez les adolescents : les adolescents ayant une mUPD7 semblaient présenter davantage de difficultés. Ces résultats offrent une meilleure compréhension du SSR et ouvrent des perspectives en matière de prises en charge du SSR.

Pièce jointe : Silver-Russell_Melissa Burgevin.docx

P093 : Hétérogénéité clinique et génétique dans 13 patients tunisiens atteints du syndrome de paralysie du regard horizontal avec scoliose progressive (HGPPS)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sami BOUCHOUCHA (1, 2), Asma CHIKHAOUI (1), Dorra NAJJAR (1), Hamza DALLALI (1), Nabil NESSIB (2), Houda YACOUB-YOUSSEF (1)

1. Laboratoire de Génomique Biomédicale et Oncogénétique, Institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisie

2. Service d'orthopédie pédiatrique, Hôpital d'enfants Béchir Hamza, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Maladie rare, WES, HGPPS, ROBO3

Résumé :

La paralysie du regard horizontal avec scoliose progressive (HGPPS) est un syndrome extrêmement rare. Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive, caractérisée par l'absence de mouvements oculaires horizontaux conjugués et une scoliose débilante progressive pendant l'enfance et l'adolescence. Le HGPPS est associé à des mutations dans le gène *ROBO3*. Dans cette étude, l'objectif était d'identifier l'étiologie génétique dans une cohorte de patients tunisiens diagnostiqués cliniquement comme atteints de HGPPS.

Treize patients tunisiens issus de six familles consanguines non apparentées ayant des manifestations cliniques de HGPPS ont fait l'objet d'une étude clinique détaillée sur une période de 10 ans. Nous avons investigué les variants en cause utilisant dans un premier temps, le séquençage Sanger, puis, dans un deuxième temps, le séquençage de l'Exome complet (WES).

Quatre mutations homozygotes distinctes ont été identifiées dans le gène *ROBO3*. Deux de ces mutations ont été identifiées pour la première fois à savoir le variant c.3412C > T au niveau de l'exon 23 chez deux patients originaires de la même région ainsi que le variant c.2833dupG présent au niveau de l'exon 19 et détecté chez 4 patients. L'utilisation des outils de prédiction et l'analyse clinique ont confirmé leur effet pathogène. Les deux autres variants ont été décrits auparavant chez des patients Tunisiens, dont le variant c.284T > C au niveau de l'exon 4 et le variant c.1450T > C au niveau de l'exon 9. Les variants trouvés par WES ont été validés par séquençage Sanger confirmant leur mode de ségrégation.

Il s'agit de la plus grande cohorte de patients tunisiens avec HGPPS dans laquelle des mutations dans le gène *ROBO3* ont été identifiées. Ce travail a permis d'élargir le spectre de mutations pour le syndrome HGPPS en Tunisie et dans le monde, ce qui permettra de mettre en place un diagnostic prénatal et un conseil génétique pour les familles à risques, ainsi qu'une prise en charge précoce des patients.

Pièce jointe : Assises de génétiques 2021_HYY.docx

P094 : A five-year audit of fetal pathology: Its pertinence and pitfalls

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Edouard Leyne (1), Francesca Gubana (1), Aurore Bonnin (1), Catherine Egoroff (1), Ferechte Encha-Razavi (2), Aline Receveur (3), Julien Saada (4), Anne Bazin (5), Daniella Buzas (5), Emanuel Julien (6), Radka Stoeva (7), Julie Grevoul-Fesquet (8), Ellie Azria (9), Marie-Victoire Senat (10), Judith Melki (11), Alexandre Vivanti (4), Alexandra Benachi (4), Jelena MARTINOVIC (12)

1. Unité de Foetopathologie; Service de Gynécologie et Obstétrique, AP-HP, Hôpital Antoine Bécère, Clamart, France
2. Unité de Foetopathologie, AP-HP, Hôpital Antoine Bécère, Clamart, France
3. Service de Cytogénétique, AP-HP, Hôpital Antoine Bécère, Clamart, France
4. Service de Gynécologie et Obstétrique, AP-HP, Hôpital Antoine Bécère, Clamart, France
5. Service de Médecine Foetale, CH Rene Dubos, Pontoise, France
6. Service de Gynécologie et Obstétrique, CH Le Mans, Le Mans, France
7. Service de Génétique Médicale, CH Le Mans, Le Mans, France
8. Service de Gynécologie et Obstétrique, CH Sud Francilien, Corbeil Essonnes, France
9. Service de Gynécologie et Obstétrique, Hopital Saint Joseph, Paris, France
10. Service de Gynécologie et Obstétrique, AP-HP, Hopital Kremlin Bicêtre, Kremlin-Bicetre, France
11. UMR-1195, INSERM, Kremlin-Bicetre, France
12. Unit of Embryo-Fetal Pathology, , University Paris Sud, Antoine Bécère Hospital, AP-HP, Paris, France, Clamart, France

Mots clefs : foetus, foetopathologie, médecine foetale, cytogénétique, caryotype, CGHa

Résumé :

To assess efficiency and pertinence of oriented fetopathological examination at tertiary maternity laboratory, we conducted a 5-year retrospective audit including 1710 fetuses and their placentas. All cases referred to the foetopathology laboratory Antoine Bclere, APHP, Paris Saclay University Hospital, between January 2013 and December 2017, including medical terminations (TOPs), stillbirths and miscarriages are reported.

We were particularly interested in the rate of new macroscopic and/or microscopic data brought up by fetal and placental examination (re)orienting the further molecular studies. In 51.8% of the reports the fetopathological examination added an important finding (ie modifying considerably definitive diagnosis), which was missed on the prenatal follow-up. Among those, the highest level of the new data was observed in the deceased newborns: 69.7%, and 48.3% in TOPs.

Additionally, feasibility and interest of genetic post-natal tests performed during fetopathological examination were a focus of our interest. The non-systematic, hence examination-oriented postnatal karyotypes and aCGH samples requests resulted in 9.2% and 25.9% of pathological results respectively. The highest level of aneuploidies was observed in stillbirths (54.2%), whilst the aCGH was most frequently unbalanced in TOPs (83.3%). The global failure rate of karyotypes and aCGH performed after fetopathological examination was 31.7% and 15.1% respectively. Furthermore, the predictive factors of these failures on fetal /placental tissue in immediate post-natal collection are discussed to enhance the yield of better results in the future.

An accurate diagnosis after fetopathological examination was established in 51.2% of the cases: 69.9% in the cohort of miscarriages, 56.2% among TOPs, ad 42.2% in stillbirths.

P095 : Données incidentes dans une série de 2500 panels oncogénétiques : Résultats et impact sur les patients

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sophie NAMBOT (1), Caroline Sawka (2), Geoffrey Bertolone (2), elodie cosset (3), Vincent GOUSSOT (4), VALENTIN Derangere (4), romain boidot (4), amandine baurand (5), marion robert (2), Charles Coutant (6), catherine Loustalot (6), Christel THAUVIN-ROBINET (7), francois Ghiringhelli (8), alan lancon (3), celine populaire (9), alexandre Damette (10), marie agnes Collonge-Rame (10), Nicolas Meunier-Beillard (11), catherine Lejeune (12), juliette Albuissou (4), Laurence FAIVRE (7)

1. Centre de référence Maladies rares «Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs», Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, dijon, France
2. centre de genetique, CHU Dijon, dijon, France
3. Unité d'Oncogénétique , CGFL, dijon, France
4. Département de biologie et pathologie des tumeurs, Centre Georges François Leclerc, dijon, France
5. Centre de Génétique et Centre de Référence Maladies Rares «Anomalies du Développement de l'Interrégion Est», CHU Dijon, dijon, France
6. Département de Chirurgie, CGFL, dijon, France
7. Centre de Génétique et Centre de référence «Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs», Hôpital d'Enfants, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, dijon, France
8. Département d'oncologie médicale, Centre Georges François Leclerc, dijon, France
9. . Service Génétique et Biologie du Développement-Histologie, CHU Hôpital Saint-Jacques, besançon, France
10. Service Génétique et Biologie du Développement-Histologie, CHU Hôpital Saint-Jacques, besançon, France
11. INSERM, CIC1432, Module Epidémiologie Clinique, chu dijon, dijon, France
12. Centre de Recherche INSERM LNC-UMR123, Université de Bourgogne Franche-Comté, dijon, France

Mots clefs : séquençage haut débit, panel, oncogénétique, données incidentes

Résumé :

Avec le développement du séquençage de nouvelle génération, les médecins sont confrontés à des données de plus en plus complexes et incertaines, en particulier les données incidentes. Des directives sur le rendu de ces données ont été publiées par plusieurs sociétés savantes. Cependant, on sait peu de choses sur la façon dont les patients sont affectés par ces résultats dans un contexte de tests oncogénétiques.

Sur une période de 4 ans, 2500 patients ayant une indication pour un test génétique ont bénéficié d'un panel de gènes de prédisposition aux cancers. Si une donnée incidente était détectée, les patients étaient contactés par un médecin/conseiller en génétique et invités à participer à un entretien semi-structuré afin d'évaluer leur compréhension du résultat, le changement de prise en charge médicale, l'impact psychologique, et la transmission du résultat à leurs apparentés.

Quatorze patients (0,56%) ont reçu une donnée incidente dans un gène de prédisposition au cancer (*RAD51C*, *PMS2*, *SDHC*, *RET*, *BRCA2*, *CHEK2*, *CDKN2A*, *CDH1*, *SUFU*). Deux patients n'ont pas récupéré leur résultat et deux sont décédés avant le rendu de résultat. Parmi les 10 patients recontactés, la plupart d'entre eux ont fait part de leur surprise à la remise de la donnée incidente, mais aucun n'a rapporté de l'anxiété. La majorité d'entre eux ont estimé qu'ils avaient choisi d'obtenir ce type de résultat et qu'ils avaient suffisamment d'informations pour le comprendre. Ils ont tous initié le suivi recommandé et n'ont pas regretté leur choix.

Les informations concernant la donnée incidente a été transmise à leur descendance, mais la fratrie, mes parents et apparentés au second degré n'ont pas été systématiquement informés. Aucun événement psychologique indésirable majeur n'a été constaté dans notre expérience. La découverte de données incidentes sera inhérente au développement du séquençage génétique, et concerne même les panels de gènes restreints. Il est donc important d'accroître nos connaissances sur l'impact de ces résultats dans différents contextes.

P096 : MSH3, un nouveau gène de prédisposition aux polyposes adénomateuses et au-delà...

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marie-Charlotte Villy (1), Julien Masliah-Planchon (1), Sophie Vacher (1), Hélène Delhomelle (1), Lisa Golmard (1), Samia Melaabi (1), Anne Schnitzler (1), Maud Blanluet (1), Voreak Suybeng (1), Marion Dhooge (2), Nadim Hamzaoui (3), Solenne Fareilly (2), Amal Ait Omar (4), Robert Benamouzig (4), Vincent Caumette (5), Michel Bahuau (6), Joël Cucherousset (7), Yves Allory (8), Dominique Stoppa-Lyonnet (1), Ivan Bièche (1), Chrystelle Colas (1)

1. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France
2. Unité d'Oncogénétique, Département de Gastro-entérologie, Hôpital Cochin, Paris, France
3. Service de Génétique, Hôpital Cochin, Paris, France
4. Département de gastro-entérologie, Hôpital Avicenne, Bobigny, France
5. Service de Génétique, Hôpitaux universitaires Henri Mondor, Créteil, France
6. Service de Génétique, Hôpitaux universitaires Henri Mondor, Paris, France
7. Département d'anatomopathologie, GHI le Raincy-Montfermeil, Montfermeil, France
8. Département d'anatomopathologie, Institut Curie, Saint-Cloud, France

Mots clefs : MSH3, polypose adénomateuse, oncogénétique

Résumé :

Le gène *MSH3* appartient au système de réparation des mésappariements de l'ADN. Sa déficience entraîne l'instabilité de certains microsatellites de type tétranucléotides, mais aucun variant du gène *MSH3* n'a jamais été mis en cause dans le syndrome de Lynch. Cependant, son implication dans les prédispositions héréditaires au cancer est suspectée depuis 2016, puisqu'Adam *et al.* ont rapporté quatre patients porteurs de variants constitutionnels bialléliques dans *MSH3* appartenant à deux familles différentes. Ces patients présentaient, à l'âge adulte, une polypose adénomateuse colorectale atténuée ainsi que différentes tumeurs extra-digestives. Leurs tumeurs présentaient un phénotype appelé « EMAS » (pour « elevated microsatellite alteration at selected tetranucleotide repeats »), caractéristique de la déficience de *MSH3*. Depuis cette publication, aucun nouveau patient *MSH3* n'a été rapporté.

Nous rapportons quatre nouveaux patients non apparentés porteurs de variants constitutionnels bialléliques dans *MSH3*, sans variant pathogène retrouvé dans les autres gènes connus de prédisposition. Nous avons recueilli leurs antécédents personnels et familiaux et étudié les caractéristiques moléculaires de divers prélèvements de tissu sain et de tissu tumoral, dont le phénotype EMAS (panel de 8 microsatellites développé dans le laboratoire de génétique de l'Institut Curie).

Les patients, deux hommes et deux femmes, présentent tous une polypose adénomateuse colorectale atténuée. Deux d'entre eux ont eu un cancer colorectal et deux une polypose duodénale. Un des deux hommes a également développé un cancer pulmonaire à 58 ans et les deux femmes un cancer du sein à 46 et 63 ans. Aucun patient n'a d'antécédents familiaux de cancer digestif. Trois patients sont homozygotes pour des variants pathogènes jamais rapportés dans *MSH3* (deux de ces patients présentent le même variant). Le dernier patient est hétérozygote composite pour un variant pathogène et un variant de signification inconnue. Le phénotype EMAS a été retrouvé à des degrés différents (instabilité d'un nombre variable de microsatellites parmi les 8 testés) dans tous les prélèvements testés exceptés dans les leucocytes, avec un gradient dans les polypes dépendant de leur degré de dysplasie.

La déficience constitutionnelle de *MSH3* est donc responsable d'une polypose adénomateuse colorectale survenant à l'âge adulte contrairement à celle observée dans la déficience constitutionnelle des autres gènes MMR. Ces résultats plaident pour l'ajout de *MSH3* aux panels de gènes utilisés dans le cadre des prédispositions aux cancers digestifs. L'identification de nouvelles familles pourrait permettre de préciser le spectre tumoral et le risque de cancer chez les porteurs de variants dans *MSH3* à l'état mono et biallélique. La caractérisation du phénotype EMAS dans les tumeurs extra-digestives de ces patients peut également aider à définir le spectre tumoral, ainsi qu'à interpréter la pathogénicité des variants.

Pièce jointe : Résumé MSH3 Assises.docx

P097 : Bilan de 2 ans de Réunions de Concertation Pluridisciplinaire nationales «Plan France Médecine Génomique 2025» pour les deux pré-indications oncogénétiques portées par le Groupe Génétique et Cancer-Unicancer

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Hélène DELHOMELLE (1), Noémie BASSET (2), Pascaline BERHET (3), Marie BIDART (4), Nadia BOUTRY KRYZA (5), Nelly BURNICHON (6), Odile CABARET (7), Olivier CARON (8), Mathias CAVAILLE (9), Marie-Agnès COLLONGE RAME (10), Carole CORSINI (11), Edouard COTTEREAU (12), Florence COULET (13), Capucine DELNATTE (14), Philippe DENIZEAU (15), Antoine DE PAUW (16), Alice FIEVET (7), Pascale FLANDRIN (17), Mathilde GAY BELLILE9 (9), Anne-Paule GIMENEZ ROQUEPLO (6), Sophie GIRAUD (18), Lisa GOLMARD (19, 20), Erell GUILLERM (2), Nadim HAMZAQOUI (21), Jérôme LAMORIL (22), Sophie LEJEUNE (23), Laetitia MARISA (6), Christine MAUGARD (24), Jessica MORETTA (25), Isabelle MORTEMOSQUE (12), Pierre NAIBO (5), Eric PASMANT (21), Stéphane PINSON (18), Etienne ROULEAU (26), Nicolas SEVENET (27), Fatoumata SIMAGA (16), Dimitri TCHERNITCHKO (28), Julie TINAT (29), Camille TLEMSANI (30), Nancy UHRHAMMER (9), Dominique VAUR (31), Qing WANG (5), Jennifer WONG (32), Catherine NOGUES (25), Chrystelle COLAS (16)

1. Département de génétique, Institut Curie -Université PSL, St Cloud, France
2. Département de génétique, UF d'Onco-Angiogénétique et Génomique des tumeurs solides, APHP-Sorbonne Université, PARIS, France
3. Département de BioPathologie, Centre François Baclesse,, CAEN, France
4. Inserm UMR 1205, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble et Université Grenoble Alpes, GRENOBLE, France
5. Unité Mixte de Génétique Constitutionnelle des Cancers Fréquents, Hospices Civils de Lyon-Centre Léon Bérard, LYON, France
6. Université de Paris, PARCC, INSERM et, Fédération de Génétique et Médecine Génomique AP-HP Centre Université de Paris, Département de Médecine Génomique des Tumeurs et des Cancers, Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS, France
7. Département de Biopathologie, Gustave Roussy et Université Paris-Saclay, Villejuif, France
8. Département de Médecine Oncologique, Gustave Roussy et Université Paris-Saclay, VILLEJUIF, France
9. Département d'oncogénétique, Centre Jean-Perrin, CLERMONT FERRAND, France
10. UF d'Oncogénétique, Service d'Oncobiologie Génétique Bioinformatique, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, BESANCON, France
11. Département de génétique médicale, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier, MONTPELLIER, France
12. Service de Génétique, CHU de Tours, Hôpital Bretonneau, TOURS, France
13. Département de génétique, UF d'Onco-Angiogénétique et Génomique des tumeurs solides, AP-HP. Sorbonne Université, Paris, France
14. Unité d'oncogénétique, ICO-Centre René Gauducheau, Saint Herblain, France
15. Service de génétique, Centre Hospitalier Universitaire, Rennes, France
16. Département de génétique, Institut Curie -Université PSL, PARIS, France
17. Laboratoire d'hématologie, Centre Hospitalier Universitaire, St Etienne, France
18. Service de Génétique, Unité Médicale de Génétique des Cancers et des Maladies Multifactorielles, Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Est, BRON, France
19. Département de génétique, Institut Curie, PARIS, France
20. PSL Reserch University, PSL Reserch University, Paris, France
21. Fédération de Génétique et Médecine Génomique AP-HP Centre Université de Paris, Département de Médecine Génomique des Tumeurs et des Cancers, Hôpital Cochin, Paris et Institut Cochin, Inserm U1016, Université de Paris, CARPEM, PARIS, France
22. Département de génétique moléculaire, Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine, PARIS, France
23. Clinique de Génétique « Guy Fontaine », CHU de Lille, LILLE, France
24. Unité d'Oncogénétique Moléculaire et Unité d'Oncogénétique Clinique: Evaluation familiale et suivi, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, STRASBOURG, France
25. Département d'anticipation et de suivi des cancers - oncogénétique clinique, Institut Paoli-Calmettes, MARSEILLE, France
26. Département de Biopathologie, Gustave Roussy et Université Paris-Saclay, VILLEJUIF, France
27. Département de génétique moléculaire, Institut Bergonié, BORDEAUX, France
28. Département de génétique moléculaire, Hôpital Bichat, Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine, PARIS, France
29. Génétique Médicale, CHU Bordeaux, BORDEAUX, France
30. Service de Cancérologie du Professeur Goldwasser, Hôpital Cochin-Site Port-Royal, PARIS, France
31. Département de BioPathologie, Centre François Baclesse, CAEN, France
32. 1. Département de génétique, Institut Curie -Université PSL, PARIS, France

Mots clefs : Plan France Médecine Génomique 2025, oncogénétique constitutionnelle, réunion de concertation pluridisciplinaire, groupe génétique et cancer

Résumé :

Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025, les plateformes SeqOIA et AURAGEN proposent des séquençages très haut débit du génome dans la pratique clinique pour des indications médicales sélectionnées. Dans le domaine du cancer, deux préindications, portées par le Groupe Génétique et Cancer-Unicancer (GGC), concernent l'oncogénétique constitutionnelle et s'adressent aux patients atteints de cancer avec des antécédents familiaux très évocateurs de prédisposition et aux patients atteints de cancers isolés sur le plan familial mais de survenue très précoce et/ou multiples.

Nous rapportons ici le bilan de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire nationale (RCP) GGC PFMG2025 créée en 2019 avec deux objectifs : en amont, sélectionner les patients éligibles à l'analyse ; en aval, discuter des résultats du séquençage du génome et de leurs conséquences en termes de prise en charge ou d'explorations secondaires. C'est aussi une RCP de recours pour d'autres préindications lors de la découverte de données incidentes constitutionnelles sur les gènes de prédisposition aux cancers.

Elle réunit, une fois par mois en visioconférence, un assistant de RCP, les représentants des deux plateformes, les correspondants du GGC, un oncogénéticien de chaque région, les biologistes interprétateurs, et les cliniciens présentant les cas. En 2 ans, 331 familles, présentées par 36 équipes de génétique, ont été discutées en RCP d'amont. Un séquençage de génome a été retenu pour 230 d'entre elles et refusé pour 65. Pour 36 familles, des analyses ou des renseignements complémentaires ont été demandés. A ce jour, 101 dossiers complets ont été reçus sur les plateformes (38 pour AURAGEN et 63 pour SeqOIA). Les résultats de 67 familles (36 cas isolés, 31 cas familiaux) ont été discutés en RCP d'aval. Seul un nouveau variant pathogène a été identifié. Pour 41 dossiers, l'analyse s'est avérée non conclusive. Enfin, pour 25 familles des explorations complémentaires ont été demandées (étude ARN, analyse tumorale...) afin de préciser l'impact des variants identifiés.

En conclusion, avec 21 RCP réalisées depuis Septembre 2019, cette RCP remplit sa mission de sélection et de discussion des dossiers en assurant un accès au séquençage très haut débit sur tout le territoire pour les pré-indications d'oncogénétique. Le faible nombre de résultats concluants peut en partie s'expliquer par notre capacité encore insuffisante à exploiter totalement les données de séquençage du génome. La perspective de progrès dans l'analyse de ces données, en particulier pour les variants structuraux, pourrait permettre de réanalyser certains dossiers. De même, la possibilité de séquencer les tumeurs des patients, en parallèle de l'analyse constitutionnelle, serait une aide indéniable à l'interprétation. Enfin, la structuration des données collectées, à visée de recherche, est un enjeu majeur pour progresser dans le domaine des prédispositions génétiques aux cancers.

P098 : Oncogénèse des gliomes survenant dans un contexte de CMMRD (Constitutional Mismatch Repair Deficiency)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Léa Guerrini-Rousseau (1), Jane Merlevede (2), Philippe Denizeau (3), Felipe Andreiuolo (4), Pascale Varlet (4), Stéphanie Puget (5), Kevin Beccaria (6), Thomas Blauwblomme (6), Odile Cabaret (7), Nadim Hamzaoui (8), Franck Bourdeaut (9), cécile FAURE-CONTER (10), Martine Muleris (11), Christelle Colas (12), Tiphaine Adam de Beaumais (13), David Castel (14), Etienne Rouleau (7), Laurence Brugieres (1), Jacques Grill (1), Marie Anne Debily (15)

1. Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, U981, Gustave Roussy, Villejuif, France
2. INSERM U981, Gustave Roussy, villejuif, France
3. Oncogénétique, CHU Rennes, Rennes, France
4. Neuropathologie, Hôpital sainte Anne, Paris, France
5. Neurochirurgie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
6. Neurochirurgie, AHP Necker Enfants Malades, Paris, France
7. Génétique Médicale, Gustave Roussy, villejuif, France
8. Génétique et Biologie Moléculaire, UMR S1016, APHP Cochin, Paris, France
9. Oncologie pédiatrique Adolescents Jeunes Adultes, Institut Curie, Paris, France
10. Pediatric Oncology & Hematology, IHOP, Lyon, France
11. Sorbonne Université, INSERM, CRSA, Centre de Recherche Saint Antoine, CRSA, Paris, France
12. Genetic Department, Institut Curie, Paris, France
13. Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Gustave Roussy, villejuif, France
14. INSERM U981, Génomique et oncogénèse des tumeurs pédiatriques, Gustave Roussy, villejuif, France
15. INSERM U981, Génomique et oncogénèse des tumeurs pédiatrique, Biologie, Université Evry, Paris Saclay, Gustave Roussy, Université Evry Paris Saclay, villejuif, France

Mots clefs : CMMRD, tumeur gliale maligne, oncogénèse, mutation POLE, phenotype ultra-hypermuté

Résumé :

Objectif. Le syndrome CMMRD (Constitutional Mismatch Repair Deficiency) est un syndrome de prédisposition au cancer lié à la présence d'une mutation bi-allélique (homozygote ou hétérozygote composite) dans l'un des quatre principaux gènes de réparation des mésappariements (gènes MMR) *PMS2*, *MSH2*, *MSH6* ou *MLH1*. Il est associé à l'apparition précoce de cancers, en particulier les glioblastomes (GBM) survenant à un âge pédiatrique. Notre objectif était de décrypter les spécificités moléculaires des gliomes apparaissant dans ce contexte.

Méthodes. Une analyse complète des données cliniques, histopathologiques et génomiques (séquençage de l'exome entier) a été réalisée chez 12 enfants atteints d'un CMMRD, pour lesquels nous disposons de matériel tumoral congelé (10 GBM et 2 astrocytomes anaplasiques).

Résultats. Huit patients présentaient un phénotype ultra-muté avec plus de 100 variants somatiques non synonymes (NS) d'un seul nucléotide (SNV) par mégabase (Mb). Aucune corrélation n'a été observée entre le nombre de mutations et le sexe, l'âge, la survie globale ou le gène MMR muté. Des mutations somatiques dans le domaine exonucléase de *POLE* ou *POLD1* ont été identifiées chez respectivement 8 patients et 1 patient. Les 4 tumeurs sans altération somatique de *POLE* ne présentaient pas un phénotype classique ultra-hypermuté (nombre de NS coding SNV/Mb : 2, 4, 77, 80). Tous les patients porteurs d'une mutation *POLE* avaient plus de 20 NS SNV/Mb avec une VAF supérieure à celle de la mutation *POLE* initiatrice (médiane 40 [range 23-96]). Ces deux résultats suggèrent que le phénomène d'accélération de la survenue des mutations a commencé avant l'apparition de la mutation somatique de *POLE*. En effet, l'analyse des différents bursts de mutations montre que les signatures mutationnelles des tumeurs, dominées par les signatures MMR, n'ont été que légèrement modifiées après l'apparition de la

mutation *POLE*. Des altérations somatiques récurrentes précoces (VAF supérieure à celle de la mutation somatique de *POLE*) et définies comme pathogéniques ont été observées dans *SETD2* (9/12), *TP53* (9/12), *NF1* (9/12), *EPHB2* (8/12) et *DICER1* (7/12). Seule la moitié des tumeurs surexprimait PDL1 en immunohistochimie et cette surexpression n'était pas associée à une charge de mutation tumorale plus élevée.

Conclusion. Les gliomes associés au CMMRD ont une oncogenèse spécifique avec des voies de signalisation et des mutations différentes de celles habituellement observées dans les GBM pédiatriques ou adultes de survenue sporadique. Les altérations fréquentes dans les voies MAPK ou DNA-PK, par exemple, peuvent suggérer l'utilisation d'autres thérapies ciblées en dehors des inhibiteurs de PD1.

P099 : Caractérisation fonctionnelle de variations à l'origine d'anomalies d'épissage en phase : le modèle du gène MSH2 impliqué dans le syndrome de Lynch

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Laëtitia Meulemans (1), Stéphanie Baert-Desurmont (2), Marie-Christine Waill (3), Gaia Castelain (1), Audrey Killian (1), Julie Hauchard (1), Thierry Frébourg (2), Florence Coulet (4), Alexandra Martins (1), Martine Muleris (4), Pascaline Gaildrat (1)

1. Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, FHU Génomique G4, Rouen, France
2. Inserm U1245, Département de Génétique, CHU de Rouen, UNIROUEN, Normandy Univ, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, FHU Génomique G4, Rouen, France
3. Département de Génétique, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
4. Département de Génétique, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Inserm UMR-S938, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA, Paris, France

Mots clefs : Altération d'épissage en phase, gène MSH2, syndrome de Lynch, prédictions in silico, test d'épissage basé sur l'utilisation de minigènes, essai fonctionnel basé sur la tolérance à la méthylation, interprétation clinique des variations

Résumé :

Les variations génétiques localisées au niveau des sites canoniques d'épissage ($IVS\pm 1/2$) sont généralement considérées comme des allèles nuls, associés à une perte de fonction et, en conséquence, présumées pathogènes. Néanmoins, certaines d'entre elles sont susceptibles d'induire des anomalies d'épissage en phase, potentiellement à l'origine d'une protéine fonctionnelle, au moins en partie. Récemment, nous avons vérifié cette hypothèse dans le contexte d'un gène majeur de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, *BRCA2*, en démontrant que certaines variations $IVS\pm 1/2$ mais également non-sens, sont responsables d'un saut en phase de l'exon 12 permettant la production d'une protéine partiellement fonctionnelle. Ces données sont susceptibles de remettre en question le caractère pathogène de ce type de variations. Afin d'étendre cette question à d'autres gènes de prédisposition au cancer, nous avons entrepris d'identifier et de caractériser des variations à l'origine de défauts d'épissage en phase dans *MSH2*, un gène impliqué dans le syndrome de Lynch. Dans un premier temps, à l'aide d'un test indicateur d'anomalies d'épissage basé sur l'utilisation de minigènes, nous avons identifié 18 variations splicéogéniques en phase, dont 14 $IVS\pm 1/2$. Trois biotypes distincts ont été mis en évidence : (i) des sauts d'exon ($\Delta E3$, $\Delta E4$, $\Delta E5$, $\Delta E12$), (ii) des délétions de segments exoniques ($\Delta E7q48$, $\Delta E15p36$) ou (iii) des rétentions de segments introniques ($\nabla E4p24$, $\nabla E7p9$, $\nabla E12q30$, $\nabla E14p9$). Les 10 isoformes protéiques issues de ces défauts d'épissage en phase présentent soit des délétions plus ou moins importantes (de 12 à 93 aa), soit de petites insertions (de 3 à 10 aa), au sein de différents domaines fonctionnels. Afin d'évaluer les conséquences de ces modifications sur l'activité de la protéine MSH2, nous avons dans un second temps mis à profit un test basé sur la réponse cellulaire aux agents méthylants médiée par le système MMR (test de tolérance à la méthylation). Dans cet essai, toutes les isoformes protéiques testées présentent un défaut d'activité MSH2.

Cette étude représente la première caractérisation fonctionnelle de variations splicéogéniques en phase dans un gène MMR. Elle démontre que, contrairement à *BRCA2*, la fonction MSH2 est intolérante à toutes les modifications en phase (insertions/délétions) induites par les variations splicéogéniques testées, confirmant ainsi leur caractère pathogène, en accord avec les données clinico-pathologiques des patients porteurs de ces variations. Ces travaux mettent en exergue l'importance des approches expérimentales combinées, au niveau de l'ARN et de la protéine, pour une interprétation biologique et clinique fiable des variations splicéogéniques à l'origine d'altération en phase.

P100 : Etude de COségrégation familiale des VARIants nucléotidiques des gènes issus des panels de gènes de prédisposition aux cancers pour valider leur utilisation en conseil génétique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sandrine CAPUTO (1, 2), Lisa Golmard (1), NOémie Basset (3), Nadia Boutry-Kryza (4), Laurent Castera (5), Olivier Caron (6), Céline Garrec (7), Mathilde Gay-Bellile (8), Marine GUILLAUD-BATAILLE (9), Christine Lasset (10), Mélanie Leone (4), Maud Privat (8), Audrey Remenieras (11), Françoise Revillion (12), Etienne Rouleau (1), Mathias Schwartz (13), Unicancer Genetic Group COVAR (13), Dominique Stoppa-Lyonnet (1)

1. Génétique, Institut Curie, Paris, France
2. , Université Paris Sciences-Lettres, Paris, France
3. Génétique, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière, Paris, France
4. Unité Mixte de Génétique Constitutionnelle des Cancers Fréquents, Hospices Civils de Lyon - Centre Léon Bérard, Lyon, France
5. Laboratoire de biologie et de génétique du cancer et INSERM 1079 Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, CLCC François Baclesse, Caen, France
6. Consultations d'oncogénétique et du comité de Génétique , Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
7. Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU Nantes, Nantes, France
8. Oncogénétique, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France
9. , Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
10. Département de santé publique , Centre Léon Bérard, Lyon, France
11. , Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
12. , Centre Oscar Lambret, Lille, France
13. Service de génétique, Institut Curie, PARIS, France

Résumé :

Les tests de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire sont maintenant entrés dans la pratique médicale. Si l'identification d'un Variant pathogène (VP) *BRCA1* ou *BRCA2* permet de faire des recommandations de suivi et de prévention ou de retenir un traitement par PARP inhibiteur, l'identification d'un Variant de Signification inconnue (VSI) ne le permet pas. Tout autant, voir plus de VSI que de VP sont quotidiennement identifiés: 1,677 VSI différents contre 1,134 VP pour *BRCA1* et 3,039 VSI différents contre 1,392 VP pour *BRCA2*, données de la base de données nationale FrOG (voir communication). L'interprétation des VSI est donc devenue un enjeu médical majeur.

Les éléments de classification sont l'histoire familiale, les caractéristiques tumorales et la co-occurrence rapportée ou non du VSI avec un variant pathogène sur le même gène. Un élément essentiel et quantifiable pour la classification des VSI est la coségrégation dans les familles présentant le même variant avec l'atteinte mammaire ou ovarienne.

Nous avons montré la pertinence de l'utilisation de la coségrégation avec la classification de 101 VSI de *BRCA1* et *BRCA2* en VP, VLP ou VB, VLB retrouvés chez 1,624 familles. L'étude a reposé sur le réseau de consultations et de laboratoires du Groupe Génétique et Cancer-UNICANCER (Caputo et al, Am J Hum Genet, 2021)

Nous proposons d'élargir les études de coségrégation aux VSI des autres gènes de prédisposition aux cancers. En septembre 2021, nous avons inclus 2,900 patients dans **1,083 familles** pour les gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C* et *RAD51D*.

P101 : Apport du séquençage tumoral dans l'interprétation des variants de signification inconnue dans les gènes associés aux formes familiales de cancer de l'ovaire

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Thibaut Matis (1), Sabine Raad (1), Delfine Lafon (1), Laurene Dufin (1), Julie Blasquiz (1, 2), Jennifer Chiron (1, 2), Françoise Bonnet (1), Isabelle Soubeyran (2), Nicolas Sévenet (1)

1. Oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux, France
2. Pathologie Moléculaire, Institut Bergonié, Bordeaux, France

Mots clefs : HRD, VSI, LOH, Séquençage tumoral

Résumé :

L'implémentation du séquençage de nouvelle génération (NGS) dans les laboratoires de diagnostic moléculaire a permis la recherche simultanée des altérations dans plusieurs gènes, augmentant notre rendement diagnostique dans le cadre du cancer de l'ovaire familial. L'identification de variants de signification inconnue (VSI) dans les gènes associés aux formes familiales de cancer de l'ovaire, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C* et *RAD51D* (GACO), ainsi que dans les gènes hors spectre des panels de routine, est en augmentation constante (entre 15% et 40%). Le véritable défi consiste aujourd'hui en l'interprétation de ces VSI afin d'optimiser le conseil génétique et la prise en charge diagnostique et thérapeutique pour ces patientes. Par ailleurs, la moitié des tumeurs de l'ovaire présenteraient un déficit dans la voie de réparation par recombinaison homologue (HRD), dont environ 20% seraient secondaires à des pertes bialléliques dans les gènes *BRCA1/2* d'origine constitutionnelle ou somatique. Dans ce contexte, la connaissance du statut HRD ainsi que la recherche d'une rétention allélique par perte d'hétérozygotie (LOH) tumorale pourraient nous apporter un poids supplémentaire pour l'interprétation des VSI. Le but de notre étude était de rechercher des arguments en faveur ou non de la pathogénicité des VSI à l'aide du séquençage constitutionnel et tumoral. Nous avons analysé de manière rétrospective 158 patientes atteintes de cancer de l'ovaire séreux de haut grade en combinant l'étude du statut HRD (MyChoice® - Myriad Genetics), et l'évaluation du statut d'hétérozygotie dans les GACO par comparaison des statuts génétiques constitutionnel et tumoral. Nous avons retrouvé 18 variants tumoraux de classe 4 et 5 dans les GACO ainsi que dans les gènes *ARID1A*, *ATM*, et *CDK12*. Un total de 22 VSI tumoraux a été identifié dans les GACO ainsi que dans les gènes *ATM* et *MSH6*. Environ 30% des tumeurs étaient porteuses d'une signature HRD. Parmi ces 22 variants, seuls 19 ont pu faire l'objet d'une interprétation de comparaison entre statut HRD et LOH. Un total de 5 variants VSI avec LOH ont été identifiées dans des tumeurs HRD-positives dans les gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *BRIP1*, sans différence observée avec les scores HRD des variants tronquants pathogènes connus (t-test, $p = 0,43$). A l'inverse, nous avons identifié 8 VSI sans LOH et dans des tumeurs HRD-négatives. Enfin, 6 VSI présentaient une discordance entre le statut LOH et la signature HRD. En accord avec les précédentes études, les variants associés à une LOH étaient significativement associés à un score HRD positif (t-test, $p \leq 0,001$). Malgré notre cohorte de faible effectif, et la nécessité de tests fonctionnels afin de statuer définitivement sur la pathogénicité de ces VSI nous avons été en mesure d'identifier des VSI au caractère pathogène probable. Actuellement non reconnue par les critères ACMG, la combinaison de la LOH et du statut HRD pourrait devenir un critère d'interprétation phénotypique modéré (PP4).

P102 : Un nouveau marqueur immunohistochimique comme aide au diagnostic du syndrome de Lynch : détection de cryptes déficientes pour les protéines de la voie de réparation des mésappariements de l'ADN au sein de la muqueuse colique non tumorale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sarah Breton (1), Isabelle Sourrouille (2), Noémie Basset (3), Erell Guillerm (3, 4), Isabelle Brocheriou (5), Pierre Bourgoïn (1), Alex Duval (3, 4), Thierry Andre (6, 4), Martine Muleris (4), Magali Svrcek (1, 4), Florence Coulet (3, 4)

1. Anatomie et cytologie pathologiques, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France
2. Chirurgie viscérale, Gustave Roussy, Villejuif, France
3. Département de Génétique Médicale, UF d'Onco-Angiogénétique et Génomique des tumeurs solides, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
4. UMR_S 938, équipe « instabilité des microsatellites et cancers », INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, Paris, France
5. Anatomie et cytologie pathologiques, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
6. Oncologie médicale, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

Mots clefs : Prédisposition au cancer, Syndrome de Lynch, réparation des mésappariements, MMR, Immunohistochimie, Cryptes

Résumé :

Le syndrome de Lynch (SL) est la forme la plus fréquente de cancer colorectal (CCR) héréditaire. Son diagnostic repose sur la détection d'un variant pathogène monoallélique germlinal sur un des gènes de la voie de réparation des mésappariements de l'ADN (système MMR, MisMatch Repair). Les cancers de ces patients présentent un phénotype MSI (instabilité des microsatellites) et/ou une perte d'expression des protéines MMR (dMMR) en immunohistochimie (IHC). Quelques études suggèrent l'existence de cryptes coliques morphologiquement normales mais perdant l'expression d'une des protéines MMR chez les patients atteints de SL. Ces cryptes appelées « cryptes coliques MMR déficientes » seraient pathognomoniques du SL. Il y a toutefois peu de données dans la littérature, notamment sur leur fréquence précise et la manière optimale de les détecter. Les objectifs de ce travail ont été de (i) préciser les caractéristiques des cryptes dMMR chez des patients avec SL afin de proposer un protocole de détection optimal; (ii) rechercher si la détection de ces cryptes dMMR pourrait être un outil diagnostique intéressant dans les cas d'interprétation difficile comme les patients avec un syndrome de « Lynch-like » (SLL); ou lorsque le caractère pathogène du variant détecté est impossible à affirmer (variant de signification incertaine ou VSI). Tous les patients ont été sélectionnés rétrospectivement, en fonction du matériel disponible, parmi les patients atteints de CCR dMMR/MSI suivis en oncogénétique dans les hôpitaux APHP. Sorbonne Université. L'étude a porté sur 15 malades atteints d'un SL (5 *MLH1* ; 7 *MSH2* ; 3 *MSH6*); 7 malades atteints de SLL et 7 patients avec un VSI dans un gène MMR. Pour chaque patient, dix lames d'IHC ont été techniquées à l'aide de l'anticorps dirigé contre la protéine MMR perdue par la tumeur sur 1 ou 2 blocs de muqueuse colique normale adjacente et à distance du CCR. Pour chaque bloc, le nombre réel de cryptes dMMR a été comptabilisé et un ratio de cryptes (nombre de cryptes dMMR/nombre total de cryptes analysées) a été déterminé. Des cryptes dMMR ont été identifiées chez 80% des patients avec SL. Elles tendaient à être plus fréquentes au sein de la muqueuse à distance, et à augmenter avec l'âge. Des cryptes dMMR ont été identifiées chez 1 patient avec SLL, ainsi candidat pour une exploration moléculaire approfondie à la recherche d'une anomalie complexe. Enfin, des cryptes dMMR ont été identifiées chez 4 patients avec VSI constituant un argument supplémentaire en faveur de la pathogénicité des variants détectés. Notre étude a permis de confirmer la présence de cryptes dMMR chez 80% des patients avec SL et d'établir un protocole immunohistochimique de détection optimale de ces lésions. Par ailleurs, nos données suggèrent que cet outil s'avère pertinent dans les cas d'interprétation difficile comme les SLL ou VSI. La présence de ces lésions pourrait aider au diagnostic d'authentique SL même si elle n'aurait de valeur que positive.

P103 : Identification des difficultés psychosociales liées au risque génétique de cancer par les cliniciens et effet sur la détresse : étude observationnelle prospective auprès de femmes s'adressant en oncogénétique en Allemagne, Espagne et France.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anne Brédart (1), Jean-Luc Kop (2), Antoine De Pauw (3), Alejandra Cano (4), Dominique Stoppa-Lyonnet (3), Sylvie Dolbeault (5)

1. Unité de Psycho-Oncologie, Institut Curie, Paris, France
2. Département de Psychologie 2LPN, Université de Lorraine, Nancy, France
3. Département de Génétique, Institut Curie, Paris, France
4. Clinical and Health Psychology Department, University Autònoma of Barcelona, Barcelone, Espagne
5. Département de Soins de Support, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : cancer du sein, test génétique, communication, difficultés psychosociales, détresse, orientation psychologique.

Résumé :

Les tests de panel de gènes estimant le risque de cancer et leurs résultats peuvent être source d'interprétation difficile et de détresse chez les patients. L'objectif de cette étude était d'évaluer dans quelle mesure les cliniciens en oncogénétique repèrent les difficultés psychosociales liées au risque génétique de cancer chez des femmes à haut risque de cancer du sein. Il s'agissait également d'évaluer si un repérage adéquat, une sous- ou surestimation des difficultés pouvaient résulter en une détresse plus importante chez ces femmes, et si le niveau de détresse pouvait être affecté par le type de résultat de test.

L'étude est prospective observationnelle et menée auprès de dyades patiente-clinicien dans des services d'oncogénétique en Allemagne, Espagne et France, impliquant 709 patientes (taux de participation, 83.4%) et 31 cliniciens (taux de participation, 100%). L'accord patiente-clinicien sur les difficultés psychosociales perçues a été mesuré à l'aide du questionnaire portant sur les "Aspects Psychosociaux liés au Cancer Héréditaire (PAHC)" complété indépendamment par les cliniciens et les patientes après la consultation initiale. Ce questionnaire porte sur différents domaines de difficultés liées à la prédisposition héréditaire, l'impact du test sur le plan pratique, la communication familiale, les enfants et le fait de vivre avec le cancer. Les taux (nombre et pourcentage) et les degrés (coefficients Kappa) d'accord ont été calculés. Les niveaux de détresse ont été mesurés grâce à l'échelle "Anxiété et Dépression (HADS)" après la consultation initiale (T1) et de remise de résultat (T2).

Les degrés d'accord sur la perception des difficultés par les patients et les cliniciens sont apparus très modestes, avec des coefficients Kappa allant de 0.001 à 0.17. Les difficultés ont été généralement sous-estimées, dans la plupart des domaines du PAHC. Les niveaux de détresse des patientes, faibles en moyenne, se sont révélés stables de T1 à T2, quels que soient le jugement adéquat ou inadéquat des cliniciens à propos de la présence ou non de difficultés, ou le type de résultat de test génétique. Néanmoins, des scores au HADS de plus de 12 soulignant la nécessité d'une orientation psychologique ont été observés chez près de 30% des patientes. Ces niveaux de détresse > à 12 ont été observés spécifiquement là où le clinicien sous-estimait ou évaluait correctement la présence de difficultés émotionnelles.

Ces résultats suggèrent la nécessité d'améliorer l'appréciation des besoins d'orientation

psychologique des patientes s'adressant en oncogénétique face au risque élevé de cancer du sein. Améliorer l'évaluation des difficultés émotionnelles mais aussi le processus d'orientation vers un accompagnement psychologique lorsque des difficultés ont été correctement repérées permettrait de minimiser la détresse chez les patientes qui en présentent au cours de la démarche en oncogénétique.

P104 : Mutations constitutionnelles du gène EGFR : quelle prédisposition génétique au cancer pulmonaire ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Olfa TRABELSI GRATI (1), Nicolas Girard (2), Fatoumata Simaga (1), Céline Callens (1), Samia Melaabi (1), Marie-Ange Massiani (2), Arnaud Gauthier (3), Anne Salomon (3), Dominique Stoppa-Lyonnet (1), Ivan Bieche (1), Marion Gauthier-Villars (1)

1. Service de génétique, Institut Curie, Paris, France
2. Oncologie thoracique, Institut Curie, Paris, France
3. service de pathologie, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : gène EGFR, cancer du poumon, prédisposition, conseil génétique

Résumé :

Le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer dans le monde en 2020. Plus de 2 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués.

Bien que la recherche d'altérations génétiques de type mutation ou translocation sur certains gènes soit de nos jours une analyse de routine en tumoral, la prédisposition au cancer pulmonaire reste néanmoins peu étudiée.

Des mutations constitutionnelles R776X, T790M, V843I et P848L sur le gène *EGFR*; *epidermal growth factor receptor*; ont été rapportées dans les populations caucasiennes et asiatiques. *EGFR* est un récepteur à tyrosine kinase, où des mutations activatrices sont retrouvées en tumoral dans 17% des adénocarcinomes bronchiques. La recherche de ces altérations a un intérêt thérapeutique puisqu'elles peuvent être ciblées par des inhibiteurs de la tyrosine kinase (TKI) EGFR.

Des mutations constitutionnelles dans les 7 gènes mutés en somatique *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *MET*, *ALK*, *RET* et *ROS1* ont été recherchées par Yang chez 36 800 patients atteints d'un cancer pulmonaire. Des mutations pathogènes constitutionnelles ont été identifiées sur le gène *EGFR* que dans 0.06% des cas. L'institut Dana-Farber Cancer a montré la présence de nodules pulmonaires ou de cancer bronchique chez des apparentés asymptomatiques porteurs de la mutation constitutionnelle T790M.

Dans notre laboratoire 5200 tumeurs pulmonaires ont été analysées depuis novembre 2017. Le variant V843I a été identifié sur la tumeur primitive d'une patiente de 59 ans. La fréquence allélique (FA) à 49% et la coexistence d'une mutation sur le gène *KRAS*, mutuellement exclusif avec le gène *EGFR* était en faveur d'une origine constitutionnelle de la mutation *EGFR*. Ceci a été confirmé lors d'un test constitutionnel proposé dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. Deux apparentés de 1^{er} degré de la patiente, son fils et sa sœur, sont aussi porteurs. Nous avons noté dans les antécédents familiaux un oncle paternel décédé d'un cancer pulmonaire à 60 ans. Les recommandations de surveillance pour les apparentés indemnes et porteurs consistent en un scanner thoracique de référence à basse intensité et une exploration fonctionnelle respiratoire. Il est recommandé un arrêt du tabagisme avec une orientation vers une consultation de sevrage tabagique.

Un autre variant a été identifié, le T790M sur l'exon 20 d'*EGFR* avec une FA à 60% sur une tumeur primitive pulmonaire jamais traitée par des TKI-EGFR chez une patiente de 63 ans, en co-occurrence avec la mutation G719S du gène *EGFR*. Après progression tumorale le variant T790M a été retrouvé avec la même FA dans un épanchement pleural avec le hot spot L858R d'*EGFR*. La patiente doit être rencontrée en consultation d'oncogénétique prochainement.

Conclusion : Les mutations constitutionnelles sur le gène *EGFR* sont très rares, mais elles sont facilement repérées par le biais de l'analyse tumorale. Il est important de rapporter toutes les familles afin d'établir un lien de prédisposition et d'adapter le conseil génétique.

Pièce jointe : Mutations constitutionnelles sur le gène EGFR.docx

P105 : Evaluation de la sensibilité de détection des variants pathogènes constitutionnels des gènes HBOC sur tumeurs congelées de l'ovaire et du sein

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mathias Schwartz (1), Virginie Moncoutier (1), Adrien Peytral (1), Jessica Le Gall (1), Voreak Suybeng (1), Mélanie Pagès (1), Julien Masliah-Planchon (1), Olfa Trabelsi-Grati (1), Samia Melaabi (1), Céline Callens (1), Ivan Bieche (1), Hélène Delhomelle (1), Antoine De Pauw (1), Claire Saule (1), Emmanuelle Mouret-Fourme (1), Marion Gauthier-Villars (1), Bruno Buecher (1), Chrystelle Colas (1), Dominique Stoppa-Lyonnet (1), Lisa Golmard (1)

1. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France

Résumé :

Introduction

Les gènes *BRCA1/2* sont les deux gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein (CS) et de l'ovaire (CO) lorsque les variants pathogènes (VP) sont constitutionnels, mais environ 1/3 des VP sont somatiques (uniquement au niveau tumoral). Les CS et CO sont sensibles aux inhibiteurs de PARP lorsqu'il existe un VP constitutionnel ou somatique, ce qui peut conduire à des analyses redondantes : (i) *BRCA1/2* sur tumeur fixée au formol et incluse en paraffine (FFPE) pour ne pas méconnaître de VP somatique dans une perspective théranostique, et (ii) lorsqu'il existe une suspicion de prédisposition, panel HBOC (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer*) constitutionnel pour analyser sur de l'ADN leucocytaire, moins dégradé que l'ADN FFPE, les 13 gènes recommandés par le Groupe Génétique et Cancer. Les ADN extraits de tumeurs cryopréservées étant de meilleurs qualité que ceux extraits de tumeurs FFPE, l'objectif de cette étude est d'évaluer si un panel HBOC réalisé sur tumeur congelée est suffisamment sensible pour détecter tout type de VP constitutionnel dans les différents gènes du panel.

Méthodes

Le panel HBOC a été réalisé sur 47 échantillons congelés (25 CO et 22 CS) de patientes porteuses hétérozygotes de VP constitutionnels connus dans différents gènes de prédisposition (21 *BRCA1*, 8 *BRCA2*, 4 *PALB2*, 4 *RAD51C*, 3 *RAD51D*, 3 *TP53*, 3 *MSH6*, et 1 *PTEN*) : 22 petites insertions/délétions (1 à 29 paires de bases), 16 substitutions, 4 grandes délétions, 2 grandes duplications, 2 délins, et 1 insertion de séquence Alu.

Résultats

Au total, 46 des 47 VP ont été détectés. Une duplication des exons 3 à 8 de *BRCA1* n'a pas été vue dans un CS car les réarrangements de grande taille (RGT) n'étaient pas interprétables. Le ratio allélique des substitutions et petites insertions/délétions était évocateur d'une perte d'hétérozygotie dans 27/40 (67,5%) échantillons. Le ratio allélique d'un variant *RAD51C* hétérozygote était effondré (14%) dans un CS en raison d'une amplification de l'autre allèle. De plus, 34 variants ponctuels strictement somatiques de classe 4 ou 5 ont été identifiés : 28 dans *TP53*, 1 dans *BRCA1*, 1 dans *PTEN*, 2 dans *PALB2* (dont un « second hit » dans un CS), et 2 « seconds hits » dans *MSH6* (dans un CO et un CS). De nombreux RGT somatiques ont également été détectés.

Conclusion

La sensibilité de détection de VP constitutionnels sur tumeur congelée semble suffisante pour envisager de la substituer à l'analyse initiale sur ADN leucocytaire. Cependant, les critères de confirmation des variants ponctuels et des RGT par une seconde technique doivent être adaptés. Cette approche ne pourra toutefois pas s'affranchir d'autres études tumorales : recherche de cibles théranostique en dehors du panel HBOC et/ou de signature de déficit en recombinaison homologue (HRD, *Homologous Recombination Deficiency*) permettant aussi d'orienter le traitement et d'aider à la classification des variants identifiés.

Pièce jointe : soumisAbstractAssises22_HBOC_constit_tumeur.pdf

P106 : Quatre nouveaux variants pathogènes et une nouvelle duplication du gène MET identifiés sur une cohorte de 153 patients présentant un carcinome papillaire du rein de type I

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Molka SEBAI (1), David TULASNE (2), Sandrine CAPUTO (3), Virginie VERKARRE (4, 5), Marie Aude ROBERT-DE-RANCHER (6), Marie FERNANDES (2), Célia GUERIN (2), Fanny REINHART (7), Severine ADAMS (8), Christine MAUGARD (9), Olivier CARON (10), Marine GUILLAUD-BATAILLE (1, 11), Pascaline BERTHET (12, 5), Yves-Jean BIGNON (13, 5), Brigitte BRESSAC-DE PAILLERETS (6), Jean CHIESA (14), Thierry FREBOURG (15, 5), Sophie GIRAUD (16, 5), Sophie LEJEUNE (17), Jean-Marc LIMACHER (18), Antoine DE PAUW (19), Dominique STOPPA-LYONNET (19), Helene CANNONI (20), Sophie DEVEAUX (21), LIDEREAU Rosette (19), Stéphane RICHARD (21), Etienne ROULEAU (1)

1. Service de génétique des tumeurs, Gustave ROUSSY, Villejuif, France
2. CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, UMR9020 - U 1277 - Canther - Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies, Université de Lille, Lille, France
3. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France
4. Service d'Anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
5. Réseau National pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR labellisé par l'INCa, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France
6. Service de génétique des tumeurs, Gustave ROUSSY, Villejuif, France
7. Service d'anatomopathologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
8. Service de génétique des tumeurs, Gustave ROUSSY, Paris, France
9. Service d'oncogénétique, CHU Strasbourg, Strasbourg, France
10. Service d'oncogénétique, Gustave ROUSSY, Villejuif, France
11. Unité de neurogénétique, Centre de génétique moléculaire et de cytogénétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
12. Oncogénétique clinique, Centre François-Baclesse, Caen, France
13. Laboratoire de biologie médicale-unité d'oncogénétique, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France
14. Unité de génétique médicale et cytogénétique, CHU de Nîmes-Hôpital Carémieu, Nîmes, France
15. Service de génétique clinique, CHU de Rouen, Rouen, France
16. Service de génétique clinique, CHU de Lyon HCL-GH Est, Lyon, France
17. Service d'oncogénétique, CHU Lille, Lille, France
18. Service d'oncologie, Hôpital Pasteur-Hôpitaux civils de Colmar, Colmar, France
19. Service de génétique, Institut Curie, PARIS, France
20. Service d'oncogénétique, AP-HM Marseille, Marseille, France
21. Réseau National pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Mots clefs : Carcinome papillaire du rein de type I, MET, nouveaux variants pathogènes, nouvelle duplication MET

Résumé :

Introduction : Les mutations constitutionnelles du gène *MET* sont impliquées dans la prédisposition aux carcinomes papillaires du rein de type I (KP1). Il s'agit de mutations activatrices de type faux-sens du domaine tyrosine kinase. A ce jour, dix mutations ont été rapportées dans la littérature.

Méthodes : Notre cohorte a porté sur 153 cas index présentant un carcinome papillaire du rein de type I. Une étude génétique à la recherche des mutations constitutionnelles du gène *MET* (NM_001127500.2) a été réalisée par les méthodes dHPLC ou qPCR-HRM et séquençage Sanger des exons 2 à 21 (98 cas) ou par séquençage de nouvelle génération (55 cas - XT HS Agilent). Tous les variants détectés ont été confirmés par séquençage Sanger ou par MLPA. Une étude fonctionnelle a été réalisée pour les nouveaux variants faux-sens identifiés du domaine tyrosine kinase. Nous avons étudié le taux de phosphorylation de ERK et la capacité de formation de clones après transfection sur des fibroblastes NIH3T3. Trois tumeurs de patients présentant un nouveau variant faux-sens du gène *MET* ont été relues par un anatomopathologiste expert à la recherche du variant alvéolaire squamoïde biphasique. Les grands réarrangements ont été caractérisés par cartographie optique par le système Bionano (BioNano Genomic, San Diego USA).

Résultats : Nous avons identifié sept variants faux-sens du domaine tyrosine kinase du gène *MET* chez 19 cas index dont trois variants classés comme pathogènes dans la littérature : *MET* p.H1112R (5 cas); *MET* p.V1238I (4 cas); *MET* p.Y1248C (3 cas). Les nouveaux variants *MET* p.L1130S (4 cas), *MET* p.C1125G (1 cas) et *MET* p.I1102T (1 cas) étaient associés à un KP1 bilatéral (6/6) et multifocal (5/6). Nous ne disposons pas de données concernant la tumeur du patient porteur du quatrième nouveau variant *MET* p.H1086L. Le variant anatomopathologique alvéolaire squamoïde biphasique a été retrouvé sur trois tumeurs porteuses du variant *MET* p.L1130S. Ces tumeurs présentaient également une triplication du chromosome 7. L'étude fonctionnelle a conclu au caractère pathogène des quatre nouveaux variants du domaine tyrosine kinase *MET* p.L1130S;p.C1125G;p.I1102T et p.H1086L. Une duplication des exons 6 à 21 et incluant le domaine tyrosine kinase du gène *MET* a été identifiée chez trois cas index de la cohorte. Sa caractérisation par cartographie optique par le système Bionano a montré qu'elle se situait en aval de la région 3' du gène à plus de 70kb laissant supposer qu'elle serait probablement neutre. Cette duplication a été retrouvée chez au moins 25 cas non associés sur plus de 10000 analyses avec un syndrome de prédisposition aux cancers.

Conclusion : Il s'agit de la première étude Française réalisée sur une large cohorte incluant 153 cas index et décrivant les mutations constitutionnelles du gène *MET* dans le carcinome papillaire du rein de type I. Nous avons pu identifier quatre nouveaux variants pathogènes en s'appuyant sur des arguments cliniques, tumoraux et fonctionnels.

P107 : Modèles cellulaires d'épimutation constitutionnelle du gène *MLH1* : une utilisation originale des iPSCs

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Camille LORET (1), Catherine VERMAUT (2), Lucie DELATTRE (2), Cathy FLAMENT (2), Michel CREPIN (2), Audrey VINCENT (3), Sonia PAGET (3), Laurent DAVID (4), Anne GAIGNERIE (4), Anne ROVELET-LECRUX (5), Afane BRAHIMI (6), Sophie LEJEUNE (6), Pascal PIGNY (2, 1), Marie-Pierre BUISINE (2, 1), Julie LECLERC (2, 1), et les généticiens du Groupe Génétique et Cancer (7)

1. CANTHER UMR9020-U1277, Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Lille, France
2. UF Oncogénétique, Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Lille, Lille, France
3. Plateforme ORGALille, CANTHER UMR9020-U1277, Univ. Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Lille, France
4. Plateforme de cellules souches pluripotentes, Institut de Recherche en Santé de l'Université de Nantes, Nantes, France
5. Inserm U1245, IRIB, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, Rouen, France
6. Clinique de Génétique, CHU Lille, Lille, France
7. GGC, Unicancer, Paris, France

Mots clefs : épimutation constitutionnelle, épigénétique, modèles cellulaires, syndrome de Lynch, oncogénétique

Résumé :

Alors que les cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) sont largement utilisées pour leur capacité de différenciation en tout type cellulaire, elles ne le sont que rarement pour leur capacité de méthylation *de novo*. C'est cette caractéristique des iPSCs que nous exploitons pour développer des modèles cellulaires d'épimutation constitutionnelle du gène *MLH1* responsable de syndrome de Lynch.

Le syndrome de Lynch est un syndrome de prédisposition héréditaire au cancer, en particulier du côlon, du rectum et de l'endomètre. La plupart des patients présentent un variant génétique constitutionnel d'un gène codant l'une des protéines impliquées dans la réparation des mésappariements de l'ADN (système Mismatch Repair) : *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*. Cependant pour certains patients, c'est une épimutation qui est responsable du phénotype. Il s'agit alors d'une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* ou *MSH2*, associée à une inactivation transcriptionnelle du gène. Nous nous intéressons plus particulièrement aux épimutations du gène *MLH1*, dont les mécanismes moléculaires à l'origine de la méthylation sont mal connus. Ces épimutations peuvent être primaires, correspondant à des événements épigénétiques purs labiles dans les lignées germinales, ou secondaires, c'est-à-dire associées à une altération génétique en *cis* transmise à la descendance sur un mode Mendélien.

La cohorte de patients porteurs d'une épimutation constitutionnelle du gène *MLH1* recrutés au CHU de Lille regroupe actuellement une cinquantaine de patients (recrutement national grâce aux généticiens moléculaires et cliniques du GGC, Groupe Génétique et Cancer). Nous avons identifié, au sein de plusieurs familles de cette cohorte, de nouveaux variants génétiques qui ségrègent avec l'hyperméthylation (Leclerc *et al.*, Genetics in Medicine 2018). Afin de démontrer le lien de causalité entre ces variants et l'hyperméthylation, nous développons des modèles cellulaires de ces épimutations à partir d'iPSCs humaines issues de fibroblastes de donneur sain, grâce à la technologie CRISPR-Cas9.

Ces modèles cellulaires permettront également (1) de caractériser les mécanismes moléculaires impliqués dans la méthylation du promoteur du gène *MLH1* ; (2) de tester de nouvelles

thérapeutiques déméthylantes et des stratégies d'*epigenome editing*. Ces modèles seront comparés à des iPSCs issues de la reprogrammation de cellules de patients.

mail : julie.leclerc@chru-lille.fr ; julie.leclerc@inserm.fr

Pièce jointe : AssisesGénétique2022_JLeclerc.docx

P108 : Séquençage haut débit avec barcodes moléculaires pour la génétique du rétinoblastome

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jessica Le Gall (1, 2), Jessica Le Gall (1, 2), Catherine Dehainault (1, 2), Camille Benoist (3, 2), Alexandre Matet (4, 5), Livia Lumbroso-Le Rouic (4), Isabelle Aerts (6, 2), Irène Jimenez (7, 2), Gudrun Schleiermacher (7, 2), Claude Houdayer (8), François Radvanyi (9, 2), Eléonore Frouin (3, 2), Victor Renault (3, 2), François Doz (10, 5), Dominique Stoppa-Lyonnet (11, 5), Marion Gauthier-Villars (1, 2), Nathalie Cassoux (4, 5), Lisa Golmard (1, 2)

1. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France
2. Université PSL, Université PSL, Paris, France
3. Unité de Bioinformatique Clinique, Institut Curie, Paris, France
4. Département de Chirurgie oncologique - Ophtalmologie, Institut Curie, Paris, France
5. Université de Paris, Université de Paris, Paris, France
6. Centre d'Oncologie SIREDO, Institut Curie, Paris, France
7. Centre d'Oncologie SIREDO et INSERM U830, Institut Curie, Paris, France
8. Département de Génétique et Inserm U1245, CHU Rouen, Rouen, France
9. Oncologie moléculaire, CNRS, UMR144, Institut Curie, Paris, France
10. Centre d'Oncologie SIREDO et CNRS, UMR144, Institut Curie, Paris, France
11. Service de Génétique et INSERM U830, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : Rétinoblastome, RB1, NGS

Résumé :

Le rétinoblastome est une tumeur maligne pédiatrique de la rétine résultant de l'inactivation biallélique du gène suppresseur de tumeur *RB1* dans une cellule rétinienne ou, dans de rares cas, à l'amplification somatique du gène *MYCN*. Dans près de la moitié des cas, il existe une prédisposition génétique avec la présence au niveau constitutionnel d'un variant pathogène du gène *RB1* alors que le rétinoblastome non héréditaire est principalement causé par l'inactivation des deux allèles *RB1* au niveau somatique. Plusieurs polymorphismes ont été rapportés comme biomarqueurs du risque de rétinoblastome, de son agressivité ou de son invasion. L'analyse génétique de l'ADN tumoral à la recherche des deux variants pathogènes du gène *RB1* est l'examen le plus informatif. A ce jour, cette analyse n'est possible que chez les patients traités par énucléation. Cependant, l'augmentation de l'utilisation de traitements conservateurs a fait chuter le taux d'énucléation. De récentes études ont montré que l'ADN tumoral circulant issu de l'humeur aqueuse peut être analysé chez les patients atteints de rétinoblastome. Nous avons mis au point une nouvelle méthode de séquençage haut débit analysant un panel de gènes avec utilisation de barcodes moléculaires, aussi appelés UMI (*Unique molecular identifiers*), permettant une détection très sensible de la prédisposition génétique et des biomarqueurs du rétinoblastome en une seule analyse. Il s'agit de la première utilisation des UMI pour la génétique du rétinoblastome. Ce panel de gènes permet de détecter les variants ponctuels de *RB1*, y compris les variants en mosaïque faible, les réarrangements de grande taille de *RB1* dont la perte d'hétérozygotie, les amplifications de *MYCN*, et des facteurs modificateurs du risque de rétinoblastome ou autres biomarqueurs. Il a été évalué sur 30 échantillons provenant de 23 patients atteints de rétinoblastome. Cette technique permet d'étudier l'ADN extrait de différents fluides biologiques : de l'ADN génomique extrait de sang total, de l'ADN tumoral extrait de fragment tumoral, d'humeur aqueuse ou de plasma. L'accès à l'ADN tumoral circulant améliore le diagnostic de la prédisposition génétique chez les patients bénéficiant d'un traitement conservateur et donne accès à des biomarqueurs pouvant guider la stratégie thérapeutique.

P109 : Nouvelles variations pathogènes de novo du syndrome de Lynch : le premier recueil français.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pierre Devulder (1), Zoé Nevière (1), Edwige Kasper (2), Stéphanie Baert-Desurmont (2), Louise Thibaut (1), Stéphane Bézieau (3), Fabrice Airaud (3), Julie Tinat (4), Sophie Nambot (5), Elodie Cosset (1), Elise Pierre-Noel (3), Estelle Cauchin (6), Claude Houdayer (2), Manuella Vigot-Georges (1), Capucine Delnatte (6), Caroline Abadie (6), Laurence Faivre (5), Nicolas Sevenet (7), Marie-Pascale Beaumont (8), Philippe Denizeau (9), Florence Demurger (10), Lorrie Le Page (10), Céline Heude (1), Flavie Boulouard (1), Laurent Castera (1), Sophie Krieger (1), Raphael Leman (1), Agathe Ricou (1), Dominique Vaur (1), Pascaline Berthet (1)

1. Département de BioPathologie, Centre François Baclesse, Caen, France
2. Département de Génétique et Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, CHU Rouen, Rouen, France
3. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
4. Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
5. Centre de génétique · Hôpital d'enfants , CHU Dijon, Dijon, France
6. unité d'oncogénétique, ICO - Centre René Gauducheau, Saint Herblain, France
7. Département de génétique moléculaire, Institut Bergonié, Bordeaux, France
8. Laboratoire de génétique moléculaire et génomique médicale, CHU Rennes, Rennes, France
9. Service de Génétique Médicale, CHU Rennes, Rennes, France
10. Service de Génétique Médicale, CH Bretagne Atlantique, Vannes, France

Mots clefs : Lynch, HNPCC, variants pathogènes de novo, immunohistochimie, microsatellites

Résumé :

Introduction. Le syndrome de Lynch ou *HNPCC* (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) est une prédisposition héréditaire autosomique dominante aux cancers digestifs et gynécologiques liée à un défaut de protéine du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) codés par les gènes *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*. La réalisation des analyses génétiques à la recherche de ce syndrome est codifiée sur la base de critères d'analyse comprenant historiquement les antécédents familiaux et l'âge de survenue des cancers du spectre (critères de Bethesda II et Amsterdam). Des analyses tumorales (perte d'expression des protéines MMR en immunohistochimie (IHC), recherche d'une instabilité des microsatellites en biologie moléculaire) sont désormais utilisées de manière systématique même en l'absence d'histoire familiale et parfois dans un but thérapeutique. Ces analyses ont permis de caractériser des formes de syndrome de Lynch familiales peu pénétrantes voire des variants pathogènes *de novo*. Les variants pathogènes *de novo* sont plus rares que dans d'autres prédispositions aux cancers et sont estimés entre 1 et 5 %. Méthode. Ce recueil répertorie 8 variants pathogènes *de novo* rapportés par les laboratoires de Bordeaux, Caen, Nantes et Rouen correspondant à des familles de Bordeaux, Caen, Dijon, Rennes, Rouen et Vannes. L'histoire clinique était le plus souvent en lien avec un adénocarcinome colique précoce et respectait les critères de Bethesda II (âge du diagnostic allant de 29 ans à 39 ans sauf pour une personne à l'âge de 50 ans). L'IHC était concordante avec la biologie moléculaire dans 6 tumeurs sur 8. Le caractère *de novo* du variant a été confirmée par l'absence du variant pathogène chez les parents et par la confirmation de la paternité/maternité par analyse des microsatellites dans 6 familles sur 8. Résultats. Etaient concernés, 3 variants pathogènes du gène *MLH1* : c.790+1G>A, p.(Glu227_Ser295del) ; c.415_418dup, p.(Lys140Thrfs*2) ; c.1771delG, p.(Asp591Ilefs*25) ; 2 variants pathogènes du gène *MSH2* : c.2023A>G, p.(Lys675Glu) et une délétion des exons 3 à 16 ; et 2 variants pathogènes du gène *MSH6* : c.2194C>T, p.(Arg732*) ; c.652_653del, p.(Lys218Glufs*2) et un variant de signification inconnue c.3656C>T, p.(Thr1219Ile) sur le gène *MSH6*. Discussion. Les cas de variants pathogènes *de novo* sont rares dans la littérature, 18 ont été rapportés dont 2 faisant partie de ce recueil. C'est la recherche d'instabilité des microsatellites couplées à une IHC dans les tumeurs qui ont permis de diagnostiquer le syndrome de Lynch chez ces 8 individus et ce même en l'absence d'antécédents familiaux. Conclusion. Ce premier recueil français confirme une nouvelle fois l'importance et la complémentarité des analyses d'anatomopathologie et de biologie moléculaire dans le diagnostic du syndrome de Lynch qui devraient être réalisées de manière systématique. Les cas de variants *de novo* sont possiblement sous-estimés et mériterait un travail collaboratif international.

P110 : Recommandations de surveillance dans le syndrome DICER1 par les groupes de travail SIOPE Host Genome et CanGene-CanVar Clinical Guidelines

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lisa Golmard (1), Marion Gauthier-Villars (1), Franck Bourdeaut (2), Philippe Denizeau (3), Léa Guerrini (4), SFCE Comité Oncogénétique (5), Host Genome Working Group SIOPE (6), Clinical Guideline Working Group CanGene-CanVar (7)

1. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France
2. Centre oncologique SIREDO (Centre intégré de soins et de recherche en oncologie de l'enfant, adolescent et jeune adulte), Institut Curie, Paris, France
3. Service de Génétique Médicale, CHU de Rennes, Rennes, France
4. Département de cancérologie de l'Enfant et l'Adolescent, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France
5. Département de Pédiatrie, Gustave Roussy, Villejuif, France
6. Department of Genetics, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Pays-Bas
7. Department of Medical Genetics, National Institute for Health Research Cambridge Biomedical Research Centre, Cambridge University Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, Royaume-Uni

Mots clefs : syndrome DICER1, recommandations, surveillance, cancer pédiatrique, oncogénétique

Résumé :

Le syndrome DICER1 est un syndrome rare de prédisposition héréditaire à un large spectre de tumeurs bénignes et malignes incluant le pleuropneumoblastome, le néphrome kystique, les tumeurs ovariennes non-épithéliales, principalement de type Sertoli-Leydig, le goitre multinodulaire et le cancer de la thyroïde, et des tumeurs cérébrales. Cependant, les variants pathogènes constitutionnels de *DICER1* sont associés à une pénétrance modérée. Il est difficile d'établir un protocole de surveillance adapté étant donnée l'incertitude sur l'efficacité de la surveillance et sa balance bénéfique/risques. C'est pour prendre en compte cette problématique et harmoniser les programmes de surveillance en Europe que se sont réunis le groupe de travail européen de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOPE) et le groupe britannique de guidelines cliniques du projet CanGene-CanVar, en se basant sur une revue des stratégies de surveillance actuelles et des données récentes de la littérature. Le consensus a été atteint pour proposer un nouveau protocole de surveillance des individus porteurs d'un variant pathogène constitutionnel de *DICER1* et un livret d'information destiné aux patients pour leur indiquer les symptômes potentiels des tumeurs associées à ce syndrome de prédisposition. Le protocole de surveillance comprend un programme minimum et une version étendue à considérer. Les recommandations principales du programme minimum sont : examen clinique annuel de la naissance à 20 ans, radio thoracique et échographie rénale tous les 6 mois de la naissance à 6 ans, et échographie thyroïdienne tous les 3 ans de 8 à 40 ans. Le programme de surveillance étendu comprend des procédures de surveillance additionnelles, et des recommandations de suivi à des intervalles d'âge plus larges. Le choix du programme de surveillance peut être adapté selon l'histoire personnelle et familiale, l'information des patients sur les bénéfices/risques de ces protocoles, et varier selon les pays. Une évaluation prospective de l'efficacité de la surveillance et du ressenti des patients est nécessaire pour optimiser des protocoles de surveillance. Ces recommandations ont fait l'objet d'une publication (PMID : 34170462).

Pièce jointe : Abstract_DICER1_reco_Europe_Assises_2022_final.docx

P111 : Identification des points de cassure de grandes délétions du gène *STK11* par séquençage de longs fragments sur Nanopore avec enrichissement informatique en temps réel ou par CRISPR/Cas9

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Albain CHANSAVANG (1, 2), Abderaouf HAMZA (3), Sébastien JACQUES (2), Ingrid LAURENDEAU (2), Aurélie TOUSSAINT (1), Véronique DUCHOSSOY (1), Virginie BENOIT (1), Patrick NITSCHKE (4), Frédéric TORES (4), Pierre LAURENT-PUIG (5), Solène FARELLY (6), Camille TLEMSANI (2), Romain CORIAT (7), Audrey BRIAND-SULEAU (8, 2), Nicolas SERVANT (9), Franck LETOURNEUR (2), Marion DHOOGHE (7), Ivan BIECHE (2), Julien MASLIAH PLANCHON (10), Eric PASMANT (8, 2), Nadim HAMZAOU (1, 2)

1. Fédération de génétique et médecine génomique, Département de médecine génomique des tumeurs et cancers, Hôpital Cochin, APHP.Centre Université de Paris, PARIS, France
2. , Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS UMR8104, Université de Paris, CARPEM, PARIS, France
3. Unité de génétique somatique, Service de génétique, Institut Curie, Paris, France, PARIS, France
4. , Institut Imagine, Paris, France, PARIS, France
5. Service de Biochimie, Pharmacologie et Biologie Moléculaire, Hôpital Européen Georges-Pompidou, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France, PARIS, France
6. Service de Gastroentérologie et Endoscopie, Hôpital Cochin, APHP.Centre Université de Paris, PARIS, France
7. Service de Gastroentérologie et Endoscopie, Hôpital Cochin, APHP.Centre Université de Paris, PARIS, France
8. Fédération de génétique et médecine génomique, Département de médecine génomique des tumeurs et cancers, Hôpital Cochin, APHP.Centre Université de Paris, PARIS, France
9. INSERM U900, Institut Curie, Paris, France, PARIS, France
10. , Institut Curie, Paris, France, PARIS, France

Mots clefs : Enrichissement, Nanopore, Points de cassure, Délétions, *STK11*, Syndrome de Peutz-Jeghers

Résumé :

Le syndrome de Peutz-Jeghers (PJS) (MIM 175200) est une maladie héréditaire causée par des variants hétérozygotes perte-de-fonction du gène *STK11*. Les délétions de tout ou partie de *STK11* sont responsables d'un tiers des cas de PJS. Seuls 22 cas de délétions constitutionnelles ont été décrits dans la littérature. Les 3 principaux mécanismes impliqués sont le *non-allelic homologous recombination* (NAHR) médié par la présence de séquences *Alu* (10 cas), le *non-homologous end joining* (NHEJ) (8 cas) et la micro-homologie de séquence (4 cas).

L'objectif de ce travail a été de caractériser les mécanismes mutationnels par l'identification des points de cassure des délétions de *STK11* d'une cohorte de 25 patients. Trois délétions étaient récurrentes : délétion de l'exon 1 (9 cas), délétion complète du gène (7 cas), délétion des exons 2-3 (3 cas). Pour déterminer les points de cassure des délétions de l'exon 1, nous avons réalisé un séquençage *long read* (Oxford Nanopore Technologies) avec enrichissement dans la région d'intérêt (ROI) : (1) par informatique par échantillonnage adaptatif en temps réel ; (2) par CRISPR/Cas9. Dans le premier cas, les molécules d'ADN étaient éjectées du pore si la séquence déterminée en temps réel ne correspondait pas à la ROI. Dans le second cas, l'intron 1 de *STK11a* a été coupé en 3 sites par CRISPR/Cas9 et les fragments générés à partir des points de coupure ont été séquencés.

Nous avons pu identifier les points de cassure d'une délétion de l'exon 1 de *STK11*. Les autres délétions sont en cours de séquençage. Cette délétion résultait d'un NAHR : les points de cassure se situaient dans des séquences *AluSx* en amont du gène (GRCh37(hg19) chr19:1182917-1183237) et *AluSp* de l'intron 1 (chr19:1211014-1211309).

Les enrichissements en temps réel et CRISPR/Cas9 ont permis d'obtenir des profondeurs respectives de 18X et 42X au point de cassure intronique avec 39% et 45% de lectures du fragment de jonction de la délétion.

Nous avons mis à profit la capacité de l'enrichissement à augmenter la profondeur de séquençage des ROI pour déterminer les mécanismes mutationnels de délétions du gène *STK11*. L'enrichissement par CRISPR/Cas9 permet d'obtenir une profondeur décroissante de la ROI à partir du site de coupure mais nécessite de cibler une région précise connue comme non délétée ou des analyses quantitatives préliminaires. L'enrichissement en temps réel aboutit à une profondeur plus faible mais relativement homogène de la ROI permettant une analyse sans *a priori*.

Nous avons montré que le NAHR médié par la présence de séquences *Alu* est à l'origine de la délétion étudiée mais également des délétions des exons 2-3 que nous avons caractérisées par PCR long range. Les points de cassure se situaient au sein de séquences *AluY* de l'intron 1 (chr19:1212990-1213294) et *AluY* de l'intron 3 (chr19:1219530-1219843). Ce mécanisme pourrait expliquer la récurrence de ces délétions et la forte proportion de cas *de novo* parmi les patients délétés (16 cas sur 25).

Pièce jointe : STK11_Abstract_Assises22_v4.docx

P112 : Développement du séquençage haut débit d'ARN messagers pour le diagnostic génétique de prédisposition aux cancers

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Virginie Caux-Moncoutier (1, 2), Emeline André (1, 2), Voreak Suybeng (1, 2), Camille Benoist (2, 3), Khadija Abidallah (1, 2), Delphine Guillemot (1, 2), Gaëlle Pierron (1, 2), Dominique Stoppa-Lyonnet (1, 4), Victor Renault (2, 3), Lisa Golmard (1, 2)

1. Génétique, Institut Curie, Paris, France
2. , Université PSL, Paris, France
3. Unité de Bioinformatique clinique, Institut Curie, Paris, France
4. INSERM U830, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : RNAseq, diagnostic, prédisposition, cancers

Résumé :

Introduction. Avec l'évolution des technologies de séquençage haut-débit, la détection des variants par analyse de panel de gènes dans le cadre du diagnostic génétique de prédisposition aux cancers est devenue très sensible. Cependant, ces analyses sont généralement effectuées sur la séquence codante et les jonctions intron-exon au niveau de l'ADN. L'étude des ARN messagers (ARNm) peut mettre en évidence une anomalie d'épissage causée par une mutation intronique profonde, ou une quantité d'ARNm diminuée causée par un variant pathogène dans le promoteur ou autre région régulatrice de l'expression d'un gène. Nous avons évalué deux méthodes d'analyse des ARNm par séquençage haut débit, une analyse d'un panel de gènes et une analyse globale du transcriptome, sur des échantillons avec altération d'épissage déjà identifiée par séquençage Sanger.

Matériels et Méthodes. Les ARN ont été extraits de lignées lymphoblastoïdes traitées à la puromycine. L'enrichissement et la préparation des banques ont été réalisés par la méthode SureSelect XT-HS2 RNA (Agilent) sur 16 échantillons pour un panel à façon de 62 gènes, et par le kit TruSeq Stranded mRNA (Illumina) sur 8 échantillons pour le transcriptome. Le séquençage a été effectué en High Output 2x150pb sur NextSeq 500 (Illumina) et l'analyse bioinformatique avec l'outil SpliceLauncher et visualisation sur IGV. Les variants d'épissage connus étaient sur les gènes *APC* (n=1), *ATM* (n=1), *BRCA1* (n=3), *BRCA2* (n=5), *DICER1* (n=1), *MLH1* (n=2), *MSH2* (n=1), *PTEN* (n=1), *RB1* (n=2). Les anomalies étaient variées : sauts d'une partie, d'un ou de plusieurs exons, rétentions de début ou fin d'intron, exon cryptique.

Résultats. Toutes les anomalies d'épissage attendues ont pu être visualisées sur IGV avec les deux méthodes lorsque les données étaient analysables (3 échantillons du panel de gènes n'ont pas été exploitables). Cependant, la profondeur de lecture étant plus faible en analyse de transcriptome, les jonctions anormales attendues étaient supportées par moins de 100 reads pour 3 échantillons sur 8, et elles n'auraient pas été distinguées du bruit de fond sans une recherche ciblée sur ces altérations connues. SpliceLauncher a attribué une statistique significative aux jonctions anormales attendues pour 7 échantillons sur 13 pour l'analyse en panel de gènes, et 3 sur 8 pour l'analyse du transcriptome. Il rapportait avec une statistique significative en moyenne 18 évènements d'épissage anormaux par échantillon pour le panel de gènes, et 2 évènements par échantillon pour le transcriptome.

Conclusion. Une méthode de RNAseq ciblé sur les gènes d'intérêt est aujourd'hui plus adaptée à la mise en place du diagnostic génétique de prédisposition aux cancers par séquençage haut débit d'ARNm, en complément de l'analyse génomique pour les cas fortement évocateurs. L'analyse bioinformatique reste à optimiser pour une utilisation dans un cadre diagnostique.

P113 : Intérêt et limites du NGS dans les prédispositions héréditaires au cancer du rein

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Elise PIERRE-NOEL (1, 2), Pascaline BERTHET (3), Marc PLANES (4), Julie TINAT (5), Patricia FERGETOT (5), Marie-Agnès COLLONGE-RAME (6), Carole CORSINI (7), Sophie NAMBOT (8), Laurence VENAT (9), Sandra FERT-FERRER (10), Bertrand ISIDOR (11), Clémentine LEGRAND (12), Fabienne PRIEUR (13), Sophie DUSSART (14), Jessica MORETTA (15), Thomas SIMONET (16), Béatrice CHAMBE (2), Caroline ABADIE (17), Sophie GIRAUD (2)

1. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France
2. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, BRON, France
3. Oncogénétique, Département de Bio pathologie, Centre François Baclesse, Caen, France
4. Département de Pédiatrie et génétique Médicale, CHRU de Brest, BREST, France
5. Service de Génétique Médicale, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, BORDEAUX, France
6. Oncobiologie – Génétique – Bioinformatique Médicale, CHRU de Besançon, Besançon, France
7. Département de Génétique Médicale, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHRU de Montpellier, MONTPELLIER, France
8. Centre de génétique clinique, CHU Dijon-Bourgogne, Hôpital d'enfants, Dijon, France
9. Oncogénétique, CHU de Limoges, CHU Dupuytren 1, LIMOGES, France
10. Consultations d'Oncogénétique, CH Métropole Savoie, Chambéry, France
11. Service de Génétique Médicale, hôpital Mère et Enfant, CHU de Nantes, Nantes, France
12. Département de Génétique, CHU de Grenoble, GRENOBLE, France
13. Service de Génétique, Hôpital nord, CHU de saint Etienne, SAINT ETIENNE, France
14. Unité clinique d'Oncologie Génétique, Centre Léon Bérard, LYON, France
15. Département Anticipation et suivi du cancer, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
16. UMR 5558, LBBE, Service de Biostatistique et plateforme de séquençage NGS, CNRS, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
17. Oncogénétique, Institut de cancérologie de l'Ouest, Saint Herblain, France

Mots clefs : NGS, cancer du rein

Résumé :

On estime que 2 à 4% des cancers du rein surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Selon les recommandations françaises établies par le réseau PREDIR (PREDispositions aux tumeurs du Rein), en cas de suspicion d'une prédisposition génétique au cancer du rein, les laboratoires effectuent l'analyse d'un panel de gènes incluant à minima les gènes *VHL*, *FLCN*, *FH*, *MET* et *SDHB* en raison du risque reconnu de cancer du rein associé à la détection d'un variant pathogène.

Selon l'évolution des connaissances, les laboratoires incluent régulièrement de nouveaux gènes « recherche » à ce panel. Les variants dans ces gènes sont rendus au prescripteur à la discrétion des laboratoires effectuant l'analyse.

Nous avons repris rétrospectivement les analyses des patients analysés en NGS sur 18 gènes : *VHL*, *SDHB*, *FLCN*, *MET*, *FH*, *BAP1*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHA*, *SDHAF2*, *TMEM127*, *MAX*, *CDC73*, *PTEN*, *MITF*, *HNF1b*, *CDKN2B*, *PBRM1*, *TP53*. L'objectif principal de ce travail était d'étudier la fréquence de détection et la répartition des anomalies au sein de notre panel et de discuter l'intérêt d'une analyse systématique de certains gènes.

Au total, 742 patients avec un cancer du rein ont été analysés. L'âge moyen au diagnostic était 45 ans, 117 patients présentaient des tumeurs multiples, 130 une histoire familiale de cancer du rein, 56 des signes associés pouvant faire évoquer une forme syndromique. L'histologie était renseignée pour 834 des 857 tumeurs.

Le séquençage a permis la détection d'un variant pathogène ou probablement pathogène (VP) chez 33 patients (4,5%) et la détection de variants de signification inconnue (VSI) chez 55 (7,4%). Dix-neuf VP ont été détectés dans les principaux gènes de prédisposition ainsi qu'une majorité de VUS (56%).

La détection d'un PV était significativement associée à la présence d'une autre tumeur ou de signes associés chez le cas index, et à des antécédents familiaux. Elle était plus fréquente dans certains types histologiques.

L'analyse en NGS nous a permis d'analyser en parallèle plusieurs gènes susceptibles d'être impliqués dans les prédispositions héréditaires au cancer du rein, quels que soient l'histologie et le contexte clinique dans le cadre des indications du réseau PREDIR. Cette approche semble particulièrement efficace dans les formes syndromiques et certains sous types histologiques et a parfois permis de corriger certains diagnostics. Le nombre important de VSI implique de développer les études tumorales ou d'autres approches pour mieux classer ces variants. Le rendement de détection est meilleur si l'on augmente le nombre de gènes analysés mais reste globalement faible, faisant suspecter une part importante de facteurs génétiques et/ou environnementaux inconnus à ce jour. Un travail national est en cours pour harmoniser les pratiques entre laboratoires, définir le « meilleur » panel à proposer chez les patients susceptibles d'avoir une prédisposition au cancer du rein et leur proposer une surveillance

adaptée.

Pièce jointe : rein abstract assises 2022 EPN.pdf

P114 : Expérience et Satisfaction des patients ayant réalisé une téléconsultation en oncogénétique dans le contexte de l'épidémie de COVID19 en Ile-de-France.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Emmanuelle MOURET-FOURME (1, 2), LEONOR FASSE (3, 4), ANNE BREDART (5, 2), HELENE DELHOMELLE (1, 2), MARINE LE MENTEC (1, 2), MARINA DI MARIA (6), FATOUMATA SIMAGA (1, 2), SOPHIE VILLEBASSE (6), OPHELIE BERTRAND (1, 2), MATHILDE WARCOIN (1, 2), ANTOINE DE PAUW (1, 2), MARION GAUTHIER-VILLARS (1, 2), VERONICA GOLDBARG (6), BRUNO BUECHER (1, 2), CHRYSTELLE COLAS (1, 2), CLAIRE SAULE (1, 2), MARIE-CHARLOTTE VILLY (1, 2), DOMINIQUE STOPPA-LYONNET (1, 7), OLIVIER CARON (6)

1. Service de génétique, Institut Curie, Paris, France
2. , Université PSL, Paris, France
3. Département Soins de Support, Gustave Roussy, Villejuif, France
4. , Université de Paris, LPPS, EA 4057,, Paris, France
5. Unité de Psycho-Oncologie, Institut Curie, Paris, France
6. Oncologie génétique, Gustave Roussy, Villejuif, France
7. , Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : Teleconsultation, Oncogénétique, Evaluation

Résumé :

L'implémentation de projets de téléconsultation/télé-expertise a démarré en 2019 dans les CLCC sous l'impulsion d'UNICANCER. Ce développement s'inscrit totalement dans un des objectifs du projet UNICANCER « *cancérologie 2025 : décryptage des changements majeurs et des adaptations de la cancérologie à l'horizon de 2025* » : *Développement de la télémédecine en cancérologie (développer la téléconsultation de spécialistes experts à distance)*.

Des projets pilotes ont ainsi vu le jour dans les services d'oncogénétique de l'Institut Curie et de Gustave Roussy. Les téléconsultations réalisées dans ce cadre étaient ciblées à des situations très particulières. L'épidémie de COVID19 et le premier confinement ont bouleversé l'organisation des consultations et nous ont contraints à très rapidement nous adapter afin de maintenir intact le parcours de soins des patients et faire en sorte que la prise en charge soit le moins impactée possible.

Par conséquent, durant cette période, quel que soit le type de consultation d'oncogénétique prévue (première consultation, consultation de rendu d'analyse génétique sans anomalie identifiée, avec identification d'un variant pathogène, avec identification d'un variant de signification inconnue), nous avons proposé systématiquement que la consultation présentielle soit remplacée par une téléconsultation.

Nous avons évalué l'appréciation et la satisfaction des patients dans le cadre d'une étude dédiée (TELEGENIQUE) menée parallèlement à l'Institut Curie et à Gustave Roussy.

Entre mars 2020 et septembre 2020, 1 010 téléconsultations ont été réalisées, à l'issue de chacune d'elle, un auto-questionnaire anonyme a été envoyé par mail. Ce questionnaire a été établi à partir de questionnaires validés, notamment l'échelle TUQ (Telehealth Usability Questionnaire, utilité, facilité d'utilisation, efficacité, fiabilité, satisfaction), la sous-échelle 'anxiété' de l'HADS, un questionnaire standardisé OUTPATSAT35 et enfin des caractéristiques démographiques et personnelles.

346 patients (34%) ont répondu au questionnaire. Pour 31%, il s'agissait d'une première consultation de génétique et pour 65% d'une consultation de rendu de résultat, au cours de laquelle 40 patients ont appris l'identification d'un variant pathogène et 15, l'identification d'un variant de signification inconnue. La satisfaction globale de la téléconsultation était élevée, sur une échelle de Likert en 5 points, 46% et 33%

des patients ont rapporté respectivement une satisfaction « excellente » ou « très bonne ». Aucun facteur discriminant le niveau de satisfaction n'a été mis en évidence (âge, sexe, type de consultation, nature du résultat, distance domicile/hôpital, période de confinement ou non).

Cette expérience contrainte par la situation épidémique nous a permis d'accéder à une nouvelle organisation et de cerner des pistes d'amélioration au bénéfice des patients et des consultants.

Pièce jointe : Abstract Assises de génétique 2022-EMFV2.docx

P115 : Recommandations pour la surveillance des syndromes de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes: consensus d'experts du groupe SIOPe Host Genome Group

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Michael Fruhwald (1), Karolina Nemes (1), Evans Gareth (2), Julien Masliah-Planchon (3), Lea Guerrini-Rousseau (4), Philippe Denizeau (5), Marion Gauthier-Villars (6), christian Kratz (7), Franck Bourdeaut (8)

1. Hémato-oncologie pédiatrique, Hopital Universitaire d'Augsburg- SIOPe HGWG, Augsburg, Allemagne
2. Service de génétique humaine, Hopital de Manchester- SIOPe HGWG, Manchester, Royaume-Uni
3. Unité de Génétique Somatique, Institut Curie, Paris, France
4. Service d'oncologie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune, Gustave Roussy, Villejuif, France
5. Service de génétique humaine, CHU Rennes, Rennes, France
6. Service de génétique, Institut Curie, Paris, France
7. Hémato-oncologie pédiatrique, Hopital d'enfants de Hanovre- SIOPe HGWG, Hanovre, Allemagne
8. Centre SIREDO, oncologie des enfants, adolescents et jeunes adultes, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : surveillance, prédisposition , tumeurs rhabdoïdes, SMARCB1, SMARCA4

Résumé :

Les syndromes de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes (RTPS1 et 2) sont des maladies rares associés à un risque accru de tumeurs hautement malignes affectant les reins, divers tissus des parties molles, le foie et le système nerveux central (Tumeurs tératoïdes rhabdoïdes atypiques, ATRT). Les RTPS1 et 2 sont dus à des variants pathogènes (PV) dans les gènes codant pour les constituants du complexe de remodelage de la chromatine BAF, à savoir SMARCB1 (RTPS1) et SMARCA4 (RTPS2). Contrairement à d'autres troubles génétiques liés aux PV dans SMARCB1 et SMARCA4 tels que le syndrome de Coffin-Siris, les syndromes RTPS1 & 2 se caractérisent par une prédominance de PV tronquants. La pénétrance du syndrome RTPS1 est élevée et associée à une faible survie en raison d'un diagnostic le plus souvent avant l'âge d'un an de tumeurs peu curables. Cependant, de rares porteurs non affectés peuvent être rencontrés, et des survivants à long terme sont rapportés en cas de diagnostic à un stade opérable. Au-delà des tumeurs rhabdoïdes, le spectre tumoral peut être plus large qu'initialement suspecté, et la surveillance du cancer offerte aux porteurs non affectés (frères et sœurs ou parents) et aux survivants à long terme après tumeurs rhabdoïdes reste mal codifiée. En plus des tumeurs rhabdoïdes précoces mais avec une pénétrance semble-t-il plus faible que le RTPS1, le syndrome RTPS2 expose les femmes porteuses à un risque, de pénétrance mal définie, de carcinome à petites cellules des ovaires, de type hypercalcémique (SCCOHT); ces cancers agressifs peuvent apparaître chez les individus prépubères dès l'âge de 8 ans voire avant.

Les protocoles de surveillance du risque de cancer n'ont pas été établis. Pour tenter de combler ce manque et proposer des directives de surveillance appropriées pendant l'enfance, le groupe de travail européen "SIOPe Host Genome working group" a invité des oncologues pédiatres et des généticiens à participer à une réunion d'experts. Les propositions de surveillance, reprises par le SFCE, portent sur les variants de SMARCB1 et SMARCA4 devant être considérés comme associés à un sur-risque de développer un cancer, ainsi que des propositions de surveillance. Ces recommandations reposent sur des IRM corps entier rapprochées dans les 3 premières années de vie, compte-tenu du développement rapide des tumeurs rhabdoïdes et de l'impact pronostique d'un diagnostic précoce; une alternative par IRM cérébrale et échographie abdominale est proposée. La surveillance s'espace ensuite avec la diminution importante du risque après 3 ans. La surveillance des ovaires pour le RTPS2 est proposée à partir de 8 ans chez les filles, par échographie tant que la corpulence le permet. Ces recommandations de surveillance mériteront d'être évaluées sur le plan médical et psychologique, tant sur leur faisabilité que sur le bénéfice qu'elles apporteraient; elles tendent au minimum à homogénéiser les pratiques pour des situations rares et particulièrement complexes.

P116 : Une diminution considérable des transcrits pleine-longueur de BRCA2 n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer : implications pour l'interprétation de variations génétiques à l'origine de défauts d'épissage partiels

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Hélène Tubeuf (1, 2), Sandrine M. Caputo (3), Teresa Sullivan (4), Julie Rondeaux (1), Sophie Krieger (5), Virgine Caux-Moncoutier (3), Julie Hauchard (1), Gaia Castelain (1), Alice Fiévet (6, 7), Laëtitia Meulemans (1), Françoise Révillion (8), Mélanie Léoné (9), Nadia Boutry-Kryza (9), Capucine Delnatte (10), Marine Guillaud-Bataille (7), Linda Cleveland (4), Susan Reid (4), Eileen Southon (4), Omar Soukariéh (1), Aurélie Drouet (1), Daniela Di Giacomo (1), Myriam Vezain (1), Françoise Bonnet-Dorion (11), Violaine Bourdon (12), Hélène Larbre (13), Danièle Muller (14), Pascal Pujol (15), Fátima Vaz (16), Séverine Audebert-Bellanger (17), Chrystelle Colas (6), Laurence Venat-Bouvet (18), Angela R. Solano (19), Dominique Stoppa-Lyonnet (3), Claude Houdayer (1, 20), Thierry Frébourg (1, 20), Pascaline Gaildrat (1), Sharan Shyam K (4), Alexandra Martins (1)

1. Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, Centre Normand de Génomique Médicale et de Médecine Personnalisée, Rouen, France
2. Interactive Biosoftware, Interactive Biosoftware, Rouen, France
3. Department of Genetics, Institut Curie, PSL Research University, Paris, France
4. Mouse Cancer Genetics Program, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Frederick, Etats-Unis
5. Laboratory of Cancer Biology and Genetics, Centre François Baclesse, UNICAEN, Normandie University, Caen, France
6. Department of Genetics, Institut Curie, PSL Research University, Paris, France
7. Service Génétique des Tumeurs, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
8. Unit of Human Molecular Oncology, Centre Oscar Lambret, Lille, France
9. Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, Bron, France
10. Department of Genetics, Nantes University Hospital, Nantes, France
11. Inserm U1218, Department of Genetics, Institut Bergonié, Bordeaux, France
12. Department of Genetics, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France
13. Laboratoire d'Oncogénétique moléculaire, Institut Godinot, Reims, France
14. Unité d'Oncogénétique, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France
15. Unité d'Oncogénétique, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
16. Breast Cancer Risk Evaluation Clinic, Portuguese Institute of Oncology of Lisbon, Lisboa, Portugal
17. Département de Génétique et Biologie de la Reproduction, CHU Morvan, Brest, France
18. Service d'Oncologie, CHU Dupuytren, Limoges, France
19. Genotipificación y Cancer Hereditario, Departamento de Analisis Clinicos, Centro de Educacion Medica e Investigaciones Clinicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentine
20. Service de Génétique, CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique Médicale et de Médecine Personnalisée, Rouen, France

Mots clefs : BRCA2, épissage de l'ARN, variations non-codantes (introniques ou synonymes), tests fonctionnels, expression de transcrits pleine-longueur, seuils d'haplo-insuffisance, syndrome sein-ovaire, prédispositions héréditaires au cancer

Résumé :

Le gène *BRCA2*, impliqué dans la prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire, a un très large spectre mutationnel, avec un nombre particulièrement important de variations de signification inconnue (VSI). Parce qu'il s'agit d'un gène cliniquement actionnable, *BRCA2* est devenu un emblème du défi actuel d'interprétation des VSI identifiées en Génétique Médicale, et une priorité pour le développement de tests fonctionnels visant aider la classification de ce type de variations. Parmi toutes les VSI de *BRCA2*, celles qui provoquent des défauts d'épissage partiels sont spécialement difficiles à interpréter car le niveau minimal de transcrits pleine-longueur (PL) requis pour une fonction normale reste à établir.

Ici, nous avons exploré l'exon 3 de *BRCA2* (*BRCA2e3*) pour dépister des variations splicéogéniques avec des effets partiels et effectuer la première estimation des seuils d'haplo-insuffisance de *BRCA2*, spécifiquement au niveau de l'ARN. Cet exon a été choisi comme modèle parce qu'il est essentiel pour le rôle suppresseur de tumeurs de *BRCA2*. Afin de s'affranchir d'effets combinés « ARN-protéine » potentiellement induits par les VSI, nous avons exclusivement étudié des variations introniques ou synonymes. Nos approches ont compris : (i) des analyses *in silico* (prédictions sur des altérations des sites d'épissage et/ou d'éléments régulateurs d'épissage), (ii) des tests indicateurs d'anomalies d'épissage basés sur l'utilisation de minigènes, (iii) des analyses de l'ARN de patients porteurs hétérozygotes des variations d'intérêt, (iv) des essais de complémentation basés sur l'utilisation de cellules souches embryonnaires de souris (mESCs), (v) l'étude de données cliniques et génétiques relatives aux patients et leurs familles, et (vi) l'analyse de la fréquence des variations dans la population générale.

Parmi les 100 variations de *BRCA2e3* analysées dans le test-minigène, 64 se sont révélés être splicéogéniques, provoquant des sauts d'exon plus au moins prononcés selon la variation. Les défauts d'épissage identifiés dans ce test ont été confirmés par analyse de l'ARN de patients lorsque de tels échantillons étaient disponibles, ainsi que dans des mESCs porteuses des variations d'intérêt. De façon

importante, l'analyse de la VSI c.231T > G a montré qu'une perte de ~40% des transcrits *BRCA2* PL exprimés par l'allèle mutant n'entraîne aucune augmentation du risque de cancer chez les individus porteurs de cette variation, ce qui a permis de la classer comme non-pathogène et d'établir un seuil minimal d'expression de *BRCA2* PL. De plus, les variations provoquant une perte de ~70% PL pourraient aussi être non-pathogènes étant donné que, dans ces conditions, les mESCs restent viables et résistantes aux agents endommageant l'ADN. En revanche, les mESCs produisant des quantités plus faibles de *BRCA2* PL présentent des phénotypes nuls ou hypomorphes. Nos résultats ont des implications pour l'interprétation de toute variation diminuant l'expression de *BRCA2* PL

P117 : Une cause génétique directe entre la protéine de fusion ETV6-RUNX1 et les mutations additionnelles responsables de l'émergence de leucémie

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Yan Jiang (1), Hélène Jakobczyk (2), Lydie Debaize (3), Benoit Soubise (1), Stéphane Avner (2), Aurélien A. Sérandour (4), Jérémie Rouger-Gaudichon (5), Anne-Gaëlle Rio (3), Jason S. Carroll (6), Hana Raslova (7), David Gilot (8), Ziling Liu (9), Jocelyne Demengeot (10), Gilles Salbert (3), Nathalie Douet-Guilbert (11, 12), Laurent Corcos (1), Marie-Dominique Galibert (13), Virginie Gandemer (14), Marie-Bérengère TROADEC (15)

1. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, , Brest, France
2. Univ Rennes 1, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes) - UMR 6290, F-35000 Rennes, France, , Rennes, France
3. Univ Rennes 1, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes) - UMR 6290, F-35000 Rennes, France, , Rennes, France
4. Université de Nantes, Ecole Centrale de Nantes, Inserm, CRCINA, Nantes, France, , Nantes, France
5. Department of Pediatric Oncology and Hematology, University Hospital, Caen, France, , Caen, France
6. Cancer Research UK Cambridge Institute, University of Cambridge, Cambridge CB2 0RE, United Kingdom, , Cambridge, Royaume-Uni
7. 7 INSERM, UMR 1287, Gustave Roussy, Université Paris Saclay, Villejuif France, Equipe labellisée Ligue Nationale contre le Cancer, , Villejuif, France
8. INSERM, Université Rennes, CLCC Eugène Marquis, UMR_S 1242, F-35000 Rennes, France, , Rennes, France
9. Cancer Center, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China., , Changchun, Chine
10. Instituto Gulbenkian de Ciência, Rua da Quinta Grande, 6, Oeiras 2780-156, Portugal. , , Oeiras, Portugal
11. , Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, Brest, France
12. , CHRU Brest, Service de génétique, laboratoire de génétique chromosomique, Brest, France, Brest, France
13. Univ Rennes 1, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes) - UMR 6290, F-35000 Rennes, France, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes (CHU-Rennes), Service de Génétique et Génomique Moléculaire ; 35033 Rennes, France, Rennes, France
14. Univ Rennes 1, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes) - UMR 6290, F-35000 Rennes, France, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes (CHU-Rennes), Department of pediatric hemato-oncology; 35203 Rennes, France, Rennes, France
15. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, CHRU Brest, Service de génétique, laboratoire de génétique chromosomique, Brest, France, BREST, France

Mots clefs : leukemia, genetic cause, RAG1, oncogenesis, etv6-runx1

Résumé :

Background: *ETV6-RUNX1* B-cell precursor leukemia (BCP-ALL) is a pediatric leukemia which emerges from a multi-hit leukemogenesis process. Schematically, two sequential genetic events occur. The first one consists in the formation of the *ETV6-RUNX1* fusion gene from the t(12;21)(p13;q22) chromosomal translocation. The second event implicates abnormal high incidence of recombination events due to RAG recombinase aberrant activity (a complex composed of RAG1 and RAG2 proteins), resulting in the acquisition of secondary genetic aberrations, which leads to leukemia. Here, we questioned a putative causal and genetic direct link between those 2 events. We focused on the impact of the transcription factors *ETV6-RUNX1* and *RUNX1* on the upregulation of *RAG1*.

Methods and Results: By chromatin immunoprecipitation-sequencing, we identified two regulatory regions, a promoter at -80bp from *RAG1* gene and an enhancer at -1200bp, bound by *ETV6-RUNX1* and *RUNX1* in human BCP-ALL patients' pre-B blasts and pre-B cell lines. Using luciferase assays, we validated the responsiveness of these *RAG1* regulatory regions to *ETV6-RUNX1* and *RUNX1* and determined the DNA-binding sequences of *RUNX1*. By CRISPR-activation assays, we determined that both chromatin regions are physiologically transcription active sites in pre-B cells and control *RAG1* expression. Moreover, *ETV6-RUNX1* preferentially binds the enhancer whereas *RUNX1* predominantly binds the *RAG1* promoter. Finally, we demonstrated that *RAG1* mRNA induction caused by *ETV6-RUNX1* is associated with an aberrant increase of RAG recombinase activity in pre-B lymphoblasts.

Conclusions: Our finding uncovers a genetic missing step in the multi-hit model of *ETV6-RUNX1*-related leukemogenesis between the *ETV6-RUNX1* fusion protein, the normal *RUNX1* transcription factor and RAG recombinase aberrant activity. We propose a multi-step model of *ETV6-RUNX1* leukemogenesis: Step 1 consists in the *ETV6-RUNX1* translocation that usually occurs *in utero*. In step 2, *ETV6-RUNX1* and *RUNX1*

directly induce abnormal *RAG1* expression. In step 3, a dysregulated immune response occurs during infections or inflammation. Step 4 is the cumulative action of step 2 and step 3 which results in a *RAG* aberrant increased activity, and generates in step 5 inappropriate genomic rearrangements that will convert the ETV6-RUNX1 preleukemic clone into overt leukemia. This finding is crucial because it genetically, functionally and causatively links two events of the multi-hit BCP-ALL leukemogenesis.

Pièce jointe : abstract Assises Genet RAG1.docx

P118 : Profil mutationnel des carcinomes rénaux papillaires métastatiques

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Léa Collignon (1), Fanny Reinhart (2), Tom Drossart (1), Isabelle Roncelin (3), Astrid Ramahefasolo (3), Claudia Spangenberg (3), Marc-Olivier Timsit (4), Anne-Paule Gimenez-Roqueplo (3, 1), Virginie Verkarre (2, 1), Nelly Burnichon (3, 1)

1. Equipe 13, Université de Paris, PARCC, INSERM, Equipe Labellisée par la Ligue contre le Cancer, Paris, France
2. Laboratoire de Pathologie, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP.Centre), Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
3. Département de Médecine Génomique des Tumeurs et Cancers, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP.Centre), Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
4. Service d'Urologie, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP.Centre), Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France

Mots clefs : cancer du rein papillaire, RCC, mutations somatiques, SMARCB1

Résumé :

Introduction :

Les carcinomes rénaux papillaires (papRCC) sont des tumeurs rares, représentant 15 à 20 % des carcinomes à cellules rénales (RCC). Parmi eux, on distingue classiquement 2 sous-types histologiques, le type 1 (papRCC type 1) et le type 2 (papRCC type 2), pouvant co-exister au sein d'une même tumeur (papRCC mixte). Cliniquement, les papRCC type 2 semblent associés à un moins bon pronostic. Une évolution métastatique survient dans 6-10% des cas, avec un pronostic sombre. Le profil mutationnel des papRCC a été peu exploré mais l'étude menée par The Cancer Genome Atlas en 2015 sur 157 tumeurs a montré que les gènes les plus fréquemment mutés étaient *MET*, *FAT1*, *SETD2* et *NF2*.

L'objectif de notre étude était de définir une signature mutationnelle spécifique des papRCC métastatiques en vue d'identifier des facteurs prédictifs et de potentielles cibles thérapeutiques pour ce cancer dont le pronostic reste très péjoratif.

Matériel et méthodes :

A partir d'une cohorte monocentrique rétrospective de 242 patients atteints de papRCC, opérés dans les hôpitaux Necker ou Georges Pompidou (Paris) entre 2010 et 2020, nous avons identifié 24 patients (10%) ayant développé des métastases synchrones (n=11) ou métachrones (n=13).

Pour chacun, nous avons collecté les données clinico-pathologiques et avons étudié les profils génétiques et immunohistochimiques des tumeurs primaires.

Nous avons réalisé l'étude génétique somatique (ADNs tumoraux extraits de fragments congelés ou FFPE) par NGS grâce à un panel maison (Twist Bioscience®) ciblé de 29 gènes impliqués dans la tumorigénèse rénale. Les immunohistochimies ont été réalisées par Tissue MicroArray utilisant 14 anticorps ciblant FH, SMARCB1, SMARCA4, TFE3, MET, BAP1, PBRM1, 4-EBP1-P, S6K-P, PDL1, CD3, CD8, CD163 et CD20.

Résultats :

Parmi les 24 papRCC primaires analysés, deux étaient de type 1, 7 de type 2, deux mixtes, 12 inclassables et un biphasique.

Des variations somatiques pathogènes (VP) ou probablement pathogènes (VPP) ont été identifiées dans 58% des tumeurs primaires analysées (14/24). Le nombre d'anomalies identifiées était multiple dans 8 cas. Des VP/VPP ont été trouvées dans les gènes *SMARCB1* (n=4), *NF2* (n=4), *MET* (n=3), *BAP1* (n=3), *VHL* (n=3), *SETD2* (n=2), *PBRM1* (n=2), *FH* (n=1), *KDM6A* (n=1), *TP53* (n=1), *TSC1* (n=1) et *TSC2* (n=1). Les résultats du phénotypage immunohistochimique sont en cours d'analyse.

Conclusion :

Les anomalies des gènes *SMARCB1* et *NF2* sont les plus fréquemment retrouvées dans notre série de papRCC métastatiques, avec une fréquence de 17% pour chacun d'eux. Dans l'étude du TCGA qui comprenait seulement 5 tumeurs métastatiques sur 157 papRCC étudiés, des mutations de ces gènes avaient également été rapportées mais avec une fréquence moindre (2.5% et 6.4% respectivement). Nos résultats suggèrent donc que des mutations des gènes *SMARCB1* et *NF2* pourraient être des facteurs prédictifs précoces d'évolution métastatique chez les patients atteints de papRCC.

P119 : Evaluation du statut mutationnel du promoteur de TERT comme marqueur prédictif de réponse aux inhibiteurs de check-point dans le mélanome métastatique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lucas PELTIER (1, 2), Alexandra LESPAGNOL (1), David RUSSO (3), Florence POIZEAU (3), Monica DINULESCU (3), Alain DUPUY (3, 2), Lise BOUSSEMART (3, 2), Marie-Dominique GALIBERT (1, 2)

1. Génétique Moléculaire et Génomique, CHU Rennes, Rennes, France
2. Faculté de Médecine, Université Rennes 1, Rennes, France
3. Dermatologie, CHU Rennes, Rennes, France

Mots clefs : mélanome, immunothérapie, TERT, PCR digitale

Résumé :

Le mélanome est une tumeur maligne de la peau dont le pronostic devient redoutable lorsque la maladie atteint le stade métastatique. Ces formes graves bénéficient d'une prise en charge standardisée dont la conduite thérapeutique est actuellement dictée par la réalisation d'un génotypage de la tumeur. Celui-ci, centré sur l'étude du gène *BRAF*, permet en cas de mutation sur la position V600 d'orienter le patient vers une thérapie ciblée reposant sur un double blocage des kinases BRAF et MEK. La seule alternative à cette thérapie ciblée est l'immunothérapie avec l'utilisation d'un inhibiteur de check-point. Les réponses cliniques à l'immunothérapie sont généralement plus longues que celles observées avec la thérapie ciblée (médianes respectives de 24 et 12 mois). Cependant ces réponses restent malheureusement limitées à une faible proportion de patients (34 à 44%) vraisemblablement en raison de l'absence de marqueurs prédictifs. De nombreuses études ont été réalisées afin d'identifier de tels marqueurs et la présence d'une charge mutationnelle élevée (ou TMB) a pu ainsi être corrélée à de meilleures réponses à l'immunothérapie, sans pour autant conditionner la prescription d'inhibiteur d'immune checkpoint. Par ailleurs, la détermination de ce paramètre reste difficile en routine ce qui le rend peu accessible à une utilisation en pratique clinique. L'identification d'un marqueur de sensibilité aux immunothérapies reste donc une question ouverte et d'importance notamment dans le choix de la 1^{ère} ligne de traitement des tumeurs métastatiques *BRAF* V600.

Dans le mélanome cutané, la charge mutationnelle élevée est associée à l'exposition aux irradiations solaires UV avec des mutations de transition de type C>T. Parmi les altérations fréquemment rencontrées portant les cicatrices de l'irradiation, on retrouve les mutations du promoteur du gène *TERT*. Nous avons donc fait l'hypothèse que la présence d'une mutation *hotspot* de *pTERT* pourrait constituer un marqueur prédictif de réponse à l'immunothérapie. Le statut mutationnel du promoteur de *TERT* a donc été déterminé sur les tumeurs issues d'une cohorte de 21 patients traités en 1^{ère} ligne par inhibiteurs de checkpoint (nivolumab ou pembrolizumab). Les ADN extraits à partir d'échantillons tumoraux FFPE ont été analysés par PCR digitale (Stilla®) au moyen du kit commercial IDTERT® (ID-Solution®) ciblant spécifiquement les altérations *hotspot* -124C>T et -146C>T. Le statut *pTERT* vis-à-vis des deux mutations *hotspot* a pu ainsi être déterminé de façon certaine dans 19 cas retrouvant une mutation pour 47% des tumeurs associés à une survie sans progression moyenne de 13 mois contre 5,4 mois pour les tumeurs *wild-type*. Les résultats obtenus ont permis la détermination des caractéristiques d'utilisation de l'approche méthodologique choisie et de préciser l'intérêt

théranostique de ce marqueur dans le traitement du mélanome. Ces résultats très encourageants obtenus sur une petite cohorte méritent d'être confirmés.

Pièce jointe : Abstract TERT dPCR Assisses Génét 2022.docx

P120 : Expérience et efforts de l'Institut Gustave Roussy pour explorer la fréquence et l'impact des variants non codants conservés dans les gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *RAD51C*

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Hela Sassi (1), Odile Cabaret (1), Alice Fiévet (1), Sophie Cotteret (1), Roseline Tang (1), Brigitte Bressac-De Paillerets (1), Marine Guillaud Bataille (1, 2), Johny Bombléd (1), Marie-Aude Robert de Rancher (1), Damien Vasseur (1), Aurelie Stourm (1), Najat Ahmed Echraf (1), Celine Monot (1), Nolwenn Lucas (1), Cassandre François (1), Shengul Celine Kara (1), Yahia Adnani (1), Sofiane Benkafof (1), Victor Gondran Tellier (1), Mohamed Amine Bani (3), Catherine Genestie (3), Magali Lacroix-Triki (3), Veronica Goldbarg (4), Olivier Caron (4), Jean-Yves Scoazec (3), Ludovic Lacroix (1), Etienne Rouleau (1)

1. Département de biologie médicale et pathologie, laboratoire de génétique des tumeurs, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
2. Unité de neurogénétiq, Centre de génétique et cytogénétiq moléculaire, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
3. Département de biologie médicale et pathologie, service d'anatomie et cytologie pathologiques , Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
4. Service d'oncogénétiq, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

Mots clefs : Variants non codants – intronique profond – épissage – régions non traduites – régions conservées – actionnabilité.

Résumé :

Les patients atteints de cancer du sein et de l'ovaire, prostate et pancréas ont de plus en plus d'analyses génétiques à la fois pour la prédisposition et pour la prise en charge thérapeutique. L'identification de variant pathogène est compris entre 10 à 20 %; ces variants se situant dans les régions codantes principalement des gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *RAD51C*. Ces analyses génétiques peuvent aussi générer de nombreuses données dans les régions non codantes d'une part dans les régions d'épissage et d'autre part dans les régions non traduites et introniques profondes. Ces variants de signification inconnue (VSI) pourraient expliquer l'héritabilité manquante dans certaines familles et l'absence de variants actionnables dans certaines tumeurs.

Nous avons réalisé une étude rétrospective entre septembre 2015 et février 2021. Notre cohorte comportait, initialement 2044 tumeurs et 10535 prélèvements constitutionnels, avec des variants en régions non codantes (en amont du codon ATG, les régions introniques et en aval du codon Stop) dans 3 gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *RAD51C*. Différents filtres ont été appliqués à savoir la récurrence intra-run; fréquence allélique; régions conservées et phénotypes spécifiques pour chaque gène. Les prédictions *in-silico* étaient basées sur (Alamut et SPiP) pour les variants d'épissage et les données ENCODE pour les régions introniques profondes et non traduites. Nous avons sélectionné 50 cas soit 38 variants non codants conservés : 15 variants pathogènes, un variant probablement pathogène et 22 VSI. L'âge moyen était de 57 ans. Le phénotype était : cancer de l'ovaire (CO n=22), cancer du sein (CS n=23), CO+CS (n=2), cancer du pancréas (n=2) et cancer de la prostate (n=1). Pour confirmer l'impact de ces variants, nous avons choisi de travailler sur le matériel tumoral de ces patients. Nous avons pu rapatrier 9 échantillons tumoraux pour lesquels une stratégie basée sur le RNASeq, la OneStep RT-PCR/Sanger et la ddPCR sera appliquée.

Il s'agit de la première grande étude française rapportant les données moléculaires tumorales et constitutionnelles dans les régions conservées des gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *RAD51C*. Nous soulignons l'intérêt croissant d'étudier les échantillons tumoraux pour valider la pathogénicité des variants. Nos perspectives sont d'étendre cette approche aux autres gènes du panel HBOC, et d'inclure cette étude dans le cadre d'un projet multicentrique sur ces régions non codantes.

P121 : Le sarcome histiocytaire: un exemple de l'intérêt du modèle spontané canin pour identifier les bases génétiques d'un cancer humain rare.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Benoit Hedan (1), Mélanie Rault (2), Edouard Cadieu (2), Maud Rimbault (2), Armel Houel (2), Amaury Vaysse (2), Stéphanie Mottier (2), Patrick Devauchelle (3), Nadine Botherel (2), Jérôme Abadie (4), Thomas Derrien (2), David Gilot (2), Jean Yves Blay (5), Jean Donadieu (6), Catherine Andre (2)

1. , IGDR UMR 6290 CNRS, rennes, France
2. , IGDR UMR 6290 CNRS, rennes, France
3. , MICENVET, creteil, France
4. , ONIRIS, Nantes, France
5. , Centre Léon Bérard, Lyon, France
6. Department d'Hématologie, APHP, Hopital Trousseau, Paris, France

Mots clefs : modèle canin, sarcome histiocytaire, cancers, prédisposition génétique, mutations somatiques, GWAS, NGS, pronostic.

Résumé :

Le sarcome histiocytaire (SH) est un cancer rare mais extrêmement agressif. Du fait de sa rareté et de son hétérogénéité, il n'existe pas de consensus pour sa prise en charge ni de facteurs pronostiques. Chez le chien, certaines races sont fortement prédisposées à ce cancer, partageant de nombreuses similitudes cliniques et histologiques avec le SH humain. Notre objectif est d'identifier les bases génétiques, prédisposantes et somatiques de ce cancer agressif grâce au modèle spontané unique qu'est le chien.

Afin d'identifier les facteurs prédisposants, nous avons réalisé des études d'association pan-génome (GWAS) sur 800 chiens appartenant à 4 races prédisposées. Nous avons confirmé le rôle majeur du locus de *CDKN2A* et identifié de nouveaux loci sur les chromosomes canins 2, 5, 12, 14, 20, 26 et X. Le séquençage NGS de ces régions a permis d'identifier des variants suspectés régulateurs (îlots de méthylation). L'effet additif de ces variants entraîne une forte prédisposition au SH (Odd Ratio 5.4 [4.04-7.24]) mais aussi à d'autres cancers hématopoïétiques (lymphome ou mastocytome) (Hédan et al., 2021).

Sur le plan des altérations somatiques, à partir de 3 cas de SH chez le Bouvier bernois, nous avons identifié des altérations récurrentes de *TP53* et de *PTPN11*. La validation de ces altérations sur 111 cas de SH a permis d'identifier des altérations dans la voie des MAPKinases dans 64% des cas de SH avec des mutations exclusives de *PTPN11* (56.75%), *KRAS* (7.2%) et *BRAF* (0.9%). Ces mutations sont retrouvées aux mêmes hotposts que dans les cancers humains, reflétant la forte conservation de ces voies oncogéniques. Grace aux présentations cliniques spécifiques observées dans les races canines prédisposées et à l'analyse de 19 cas de SH humain, nous avons montré que les mutations de *PTPN11* sont, chez l'homme et le chien, associées à un sous-type de SH viscéral et disséminé de plus mauvais pronostic (Rault et al., 2020). Très récemment, nous avons réalisé le séquençage des exomes de 39 tumeurs, représentatives de 3 races canines fortement prédisposées et de différentes présentations cliniques. Les premiers résultats confirment l'implication majeure de la voie MAPKinase et révèle d'autres altérations récurrentes pertinentes

De plus, en testant des drogues ciblant la voie des MAPKinase sur 8 lignées canines de SH, nous avons démontré que les inhibiteurs de MEK avaient une meilleure inhibition de la prolifération cellulaire que les inhibiteurs ciblant en amont, PTPN11.

Ces résultats illustrent l'intérêt du modèle canin pour comprendre les bases génétiques de cancers rares chez l'homme, mais fréquent dans certaines races canines prédisposées. L'identification de sous-types moléculaires et de cibles thérapeutiques partagés entre l'homme et le chien permettra de sélectionner et de tester de nouvelles thérapies avec un bénéfice pour la médecine humaine et vétérinaire.

P122 : Les recommandations et actions mises en place en 2020-2021 par le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) afin de faciliter le parcours de soin génomique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Franck Lethimonnier (1), Frédérique Nowak (1), Christel Thauvin (2), Diane Gozlan (1)

1. Pilotage du Plan France Médecine Génomique, Inserm / Aviesan, Paris, France
2. Pilotage du Plan France Médecine Génomique, Inserm / Aviesan, Dijon, France

Mots clefs : Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) : recommandations et actions mises en place en 2020-2021 afin de faciliter le parcours de soin génomique

Résumé :

En 2017, suite à un appel à projet national lancé par le Ministère des Solidarités et de la Santé dans le cadre du Plan France Médecine Génomique (PFMG2025), les deux premiers laboratoires LBM-FMG, SeqOIA et AURAGEN, ont été sélectionnés par un jury international. Ils ont démarré leur activité en 2019, couvrant l'ensemble du territoire métropolitain et Outre-Mer, pour 61 préindications validées par la HAS dans le champ des maladies rares (MR), de l'oncogénétique et de la cancérologie. Le déploiement du séquençage à très haut débit (STHD) en diagnostic dans le parcours de soins des patients est un défi de taille à l'échelle nationale, impliquant des changements conséquents dans les pratiques médicales. Après une phase de structuration importante, la quasi-totalité des 61 préindications sont désormais opérationnelles.

Nous présentons les différentes recommandations et actions mises en place par le PFMG2025 au cours de ces deux dernières années pour faciliter le parcours de soin génomique.

Les recommandations concernent notamment les modalités de STHD chez les fœtus décédés, la gestion des données constitutionnelles pour les pré-indications de cancérologie, et l'organisation des circuits postanalytiques, par la mise en place pour les MR des Réunions d'Interprétation Clinico-Biologiques (RICB-FMG).

Les actions majeures sont :

- Un accompagnement individuel de chaque porteur de préindications
- Une aide à la prescription par le financement en 2020 de 24 postes d'assistants de prescription pour 12 mois dans le champ des MR, par la DGOS dans le cadre du PNMR3, pour faciliter les prescriptions. Cette action est renouvelée en 2021 et étendue à la cancérologie.
- Un projet pilote pour la création de 8 RCP-FMG-MR génomiques d'amont dans les MR. Après une phase d'évaluation, ce dispositif pourra être déployé sur l'ensemble du territoire.
- Une aide à la constitution d'un réseau d'interpréteurs par la création d'un annuaire de 500 volontaires (exerçant dans 50 structures différentes, dont 44 établissements de santé) pour participer à l'analyse biologique des données de STHD et la mise à disposition d'une convention cadre, qui permet désormais aux LBM-FMG SeqOIA et de solliciter des praticiens extérieurs à leur GCS pour participer à l'activité d'interprétation de leurs données.

Des réflexions sont également actuellement en cours pour disposer d'un set minimum de données cliniques minimal pour assurer la qualité des prescriptions tout en évitant les saisies multiples et de la qualité des données pour leur réutilisation en recherche. Un projet d'interopérabilité entre les outils de e-prescription du PFMG2025 avec l'application BaMaRa de la BNDMR et le Dossier Communicant de Cancérologie (DCC) est ainsi en cours. La mise en place du Collecteur et Analyseur de Données (CAD) va également mener à des réflexions sur les futures modalités de réanalyse de données et de développement de nouveaux outils d'analyse dans le cadre du soins.

Pièce jointe : Appel à communication_PFMG_Assises de génétique 2022- Abstract 2_VF.docx

P123 : Réflexions et enjeux stratégiques sur la réanalyse, les bases et partages de données dans les maladies rares dans le cadre du Plan France médecine génomique 2025

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Christel Thauvin (1), Frédérique Nowak (2), Abdelkader Amzert (3), Diane Gozlan (2), Damien Sanlaville (4), Julien Thevenon (5), Odile Boespflug-Tanguy (6), Catherine Boileau (7), Laurence Faivre (8), Patrick Nitschké (9), Yannick Duffourd (10), David Salgado (11), Alban Lermine (12), Alain Viari (13), Etienne Rouleau (14), Gudrun Schleiermacher (15), Pierre Laurent-Puig (16), Dominique Stoppa-Lyonnet (17), Yves Vandenbrouck (18), Franck Lethimonnier (2), Laurent Castera (19)

1. Pilotage du Plan France Médecine Génomique, Inserm / Aviesan, Dijon, France
2. Pilotage du Plan France Médecine Génomique, Inserm / Aviesan, Paris, France
3. Institut Thématique "technologies pour la santé", Inserm / Aviesan, Paris, France
4. Responsable médical du Laboratoire de séquençage AURAGEN, AURAGEN, Lyon, France
5. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble, Grenoble, France
6. Neurologie pédiatrique, Robert Debré, Paris, France
7. Génétique moléculaire, Hôpital Bichat, Paris, France
8. Centre de génétique, CHU de Dijon, Dijon, France
9. Plateforme bioinformatique, Imagine, Paris, France
10. BIOME (Plateforme de bioinformatique médicale de l'institut GIMI), CHU de Dijon, Dijon, France
11. INSERM U1251, Université Aix-Marseille, Marseille, France
12. Bioinformatique, SeqOIA, Paris, France
13. Bioinformatique, Inria, Paris, France
14. Secteur Cytogénétique · Service de Génétique des tumeurs · CLCC, Institut Gustave Roussy, Paris, France
15. Centres de Lutte contre les Cancers, Institut Curie, Paris, France
16. CRC, Université Paris Descartes, Paris, France
17. Service de génétique, Institut Curie, Paris, France
18. Bioinformatique, CEA, Paris, France
19. CLCC, François Baclesse, Paris, France

Mots clefs : PFMG2025, réanalyse, base de données, partages de données, CAD, Plan France médecine génomique 2025, Collecteur Analyseur de Données

Résumé :

Au cours de la dernière décennie, le séquençage haut débit pangénomique (STHD) a révolutionné le diagnostic et la recherche médicale. Son utilisation massive a permis d'identifier de nombreux nouveaux gènes responsables de maladies rares (MR). Par ailleurs, depuis quelques années, le STHD est transféré en diagnostic en France, et depuis 2016 dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) qui ambitionne de réaliser à terme un séquençage de génome entier chez 17.000 patients atteints de MR par an. La réanalyse des données, la constitution et/ou la participation à des bases de données (de variations génomiques gènes d'intérêt) et le partage de données à l'échelle nationale et internationale sont des enjeux médicaux, scientifiques et stratégiques majeurs. C'est dans ce contexte que le CAD (Collecteur Analyseur de Données) a été créé. Il a pour objectif de rassembler l'ensemble des données génomiques issues du PFMG2025 et proposera des outils d'aide à l'interprétation à la fois dans le cadre du soin et de la recherche.

Dans le cadre du soin, la réanalyse des données peut être réalisée pour chaque patient individuellement à la demande du prescripteur, devant l'apparition de nouveaux signes cliniques ou de nouvelles hypothèses diagnostiques. Une réanalyse systématique et prospective des données de l'ensemble des patients dont les résultats ont été négatifs/non conclusifs s'avère particulièrement efficace. Dans la déficience intellectuelle par exemple, chaque réanalyse annuelle des données d'exome identifie le diagnostic chez environ 5-7% de ces patients.

Dans le cadre de la recherche, l'enjeu est également crucial puisqu'un élément clé pour confirmer un lien de causalité entre une MR et un nouveau gène candidat est d'identifier plusieurs individus non apparentés présentant des phénotypes chevauchants et porteurs de variations génomiques dans le même gène avec le même modèle d'hérédité. La réanalyse ciblée des données à la demande des chercheurs sur une hypothèse donnée ou la mise à disposition de bases de données de variations candidates d'intérêt (telles que de *novo-db* par exemple) ont déjà fait la preuve de leur intérêt, de même que le partage de ces variations sur des plateformes internationales (telles que Matchmaker Exchange).

À l'échelle du CAD, et dans l'hypothèse d'une réanalyse prospective massive des données pour lutter contre l'impasse diagnostique et favoriser la recherche dans les MR, deux axes majeurs du PNMR3, des réflexions s'imposent pour déterminer la stratégie et les outils à déployer à l'échelle nationale. Un groupe de travail dédié dans le cadre du PFMG2025 a été mis en place à cet effet. Nous proposons de présenter ses réflexions, ses orientations et les stratégies proposées pour optimiser la réanalyse, les bases et le partage des variations génomiques d'intérêt dans le cadre du PFMG2025.

P124 : Accès aux données pour la recherche et déploiement du Collecteur Analyseur de Données (CAD) dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Diane Gozlan (1), Christel Thauvin (2), Frédérique Nowak (1), Franck Lethimonnier (1), Yves Vandenbrouck (3), Anne Jouvenceau (4), Abdelkader Amzert (4)

1. Pilotage du Plan France Médecine Génomique, Inserm / Aviesan, Paris, France
2. Pilotage du Plan France Médecine Génomique, Inserm / Aviesan, Dijon, France
3. Bioinformatique, CEA, Paris, France
4. Institut Thématique "technologies pour la santé", Inserm / Aviesan, Paris, France

Mots clefs : CAD, Collecteur Analyseur de Données, données génomiques, accès aux données, PFMG 2025, Plan France Médecine Génomique, STHD, maladies rares, cancers, STHD, séquençage à très haut débit

Résumé :

La France s'est dotée depuis 2016 d'un plan national de mise en œuvre de la médecine génomique pour intégrer le séquençage du génome complet dans le parcours de soins des patients. Il s'appuie sur 3 piliers principaux : un Centre national de collecte et d'analyse des données (CAD), un réseau de laboratoires de séquençage génomique (LBM-FMG), et un Centre de Référence, d'Innovation, d'Expertise et de transfert (CReflX). Au-delà de sa vocation sanitaire première, le PFMG2025 s'inscrit dans un continuum soin-recherche. La réutilisation des données issues du soin pour des projets de recherche en constitue un de ses axes majeurs, s'appuyant pour sa mise en œuvre sur l'élaboration de modèles de consentements adaptés et la création d'une infrastructure de collecte des données dédiée et sécurisée, le CAD. La réutilisation des données du PFMG2025 pour la recherche s'inscrit dans une dynamique de science ouverte. Cette ouverture des données a vocation à être la plus large possible, tout en assurant leur sécurité et en respectant un certain nombre de critères scientifiques et éthiques définis par le PFMG2025. Le CAD offrira une capacité de stockage de données et une puissance de calcul intensif inédite à ce jour, un éventail de services informatiques et un accès à des bases de connaissances multiples. Il sera alimenté en continu par les LBM-FMG (AURAGEN et SeqOIA à ce jour) et recevra également les données des 4 projets pilotes du PFMG2025 orientés maladies rares, cancer déficience intellectuelle et population générale.

Les données du CAD seront des données de génomes assemblés, des variants génétiques annotés et/ou interprétés, des données cliniques, un corpus de bases de connaissances et de données. Le CAD offrira un ensemble de services permettant aux chercheurs d'accéder, d'analyser et d'explorer l'ensemble de ces informations à des fins de découvertes ou de développement de nouveaux outils d'analyse. Les chercheurs pourront par exemple tester le lien entre des gènes et certaines manifestations cliniques, mettre en évidence des différences interindividuelles pouvant expliquer les différences de réponse aux traitements ou encore développer des outils d'identification d'anomalies moléculaires non recherchées dans le cadre du soin.

L'accès aux données s'effectuera dans un espace sécurisé au sein duquel les chercheurs auront la possibilité d'apporter leurs propres données et outils d'analyse. Un Comité Scientifique et Ethique (CSE) multidisciplinaire s'assurera que les projets de recherche demandant l'accès aux données du PFMG2025 respectent les critères définis dans une charte dédiée. Un guichet d'accompagnement des projets est d'ores et déjà mis en place en amont du CSE. Le CAD donnera accès aux premiers projets de recherche dans le courant de l'année 2022.

L'accès aux données en recherche au sein du CAD représente une véritable opportunité pour les chercheurs en France de s'inscrire dans des projets de recherche nationaux et internationaux ambitieux.

Pièce jointe : Appel à communication_PFMG_Assises de génétique 2022- Abstract 3_VF.docx

P125 : Le bilan d'activité du plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) dans le cadre du soin

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Diane Gozlan (1), Damien Sanlaville (2), Michel Vidaud (3), Jean-Yves Blay (4), Pierre Laurent-Puig (5), Christel Thauvin (6), Frédérique Nowak (1), Franck Lethimonnier (1)

1. Pilotage du Plan France Médecine Génomique, Inserm / Aviesan, Paris, France
2. Responsable médical du Laboratoire de séquençage AURAGEN, AURAGEN, Lyon, France
3. Médical, LBMMS SeqOIA, Paris, France
4. CLCC, Léon Bérard, Lyon, France
5. CRC, Université Paris Descartes, Paris, France
6. Pilotage du Plan France Médecine Génomique, Inserm / Aviesan, Dijon, France

Mots clefs : Activité, PFMG 2025, Plan France Médecine Génomique, LBM-FMG, RCP-FMG, préindications, STHD, maladies rares, cancers, STHD, séquençage à très haut débit

Résumé :

La France s'est dotée depuis 2016 d'un plan national de mise en œuvre de la Médecine Génomique pour intégrer le séquençage du génome complet dans le parcours de soins des patients (PFMG2025) qui s'appuie sur 3 piliers principaux : un Centre national de collecte et d'analyse des données (CAD), un réseau de laboratoires de séquençage génomique (LBM-FMG pour Laboratoire de Biologie Médicale France Médecine Génomique), et un Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise et de transfert (CRefIX). En 2019, les deux premiers LBM-FMG, SeqOIA et AURAGEN, ont démarré leur activité, couvrant l'ensemble du territoire métropolitain et Outre-Mer, pour 61 préindications validées par la HAS dans le champ des maladies rares (MR) de l'oncogénétique et de la cancérologie.

Nous présentons l'organisation mise en place dans le cadre du soin au niveau national et territorial. Le PFMG2025 s'organise autour du patient, depuis la prescription médicale d'un examen de Séquençage à Très Haut Débit (STHD) jusqu'à la restitution des résultats au patient par le médecin prescripteur. Un parcours de soins générique est adapté aux spécificités de chacune des préindications, s'appuyant en particulier sur la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaires du PFMG2025 en amont et en aval du STHD (RCP-FMG d'amont et d'aval) et de Réunions d'Interprétation Clinico-Biologique (RICB-FMG).

Un travail majeur de structuration et d'organisation réalisé puisque près d'une centaine RCP-FMG d'amont locales, (inter)régionales ou nationales ont été créées. Plus de 1600 prescripteurs ont maintenant accès aux logiciels de e-prescription des LBM-FMG, et sont ainsi en mesure de prescrire un examen de STHD dans le cadre du PFMG2025. Plus de 500 biologistes se sont portés volontaires pour interpréter les données génomiques. A ce jour, la quasi-totalité des préindications sont actives, à l'exception de la préindication *déficience intellectuelle* qui s'ouvre progressivement sur le territoire selon l'avancement des inclusions dans le projet pilote DEFIDIAG.

Depuis une année, l'activité des LBM-FMG est en croissance constante. La montée en charge se poursuit sur une très bonne dynamique en 2021 par rapport à 2020 (+77%), à la fois pour les maladies rares (+80%) et les cancers (+74%). Alors que 2.855 familles avaient bénéficié d'une prescription de STHD au 31/12/2020, 3603 en ont bénéficié au cours des 8 premiers mois de l'année 2021. Au total, environ 4.000 dossiers complets ont été reçus par les LBM-FMG, dont 83% ont été séquencés.

Nous présentons les chiffres d'activité jusqu'à la fin de l'année 2021 du PFMG 2025, en particulier le nombre total de dossiers séquencés, et le nombre de comptes-rendus remis aux prescripteurs.

LE PFMG va poursuivre sa dynamique par l'organisation d'une troisième vague de **validation** de préindications en fin d'année 2021, en vue d'une phase de validation par le GT de la HAS **début 2022**.

Pièce jointe : Appel à communication_PFMG_Assises de génétique 2022- Abstract 1_VF.docx

P126 : Utilisation du séquençage d'exome pour la détection de variants pharmacogénétique dans le cadre de l'oncologie

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Simon Verdez (1, 2), Juliette Albuissou (3), Yannis Duffourd (1, 4), romain Boidot (5), manon Reda (5), Christelle Thauvin-Robinet (1, 2), Jean-David Fumet (6), Sylvain Ladoire (6), sophie Nambot (7), Maxime Luu (8), Patrick Callier (1, 9), Laurence Faivre (1, 4), Francois Ghiringhelli (6), Nicolas Picard (10)

1. UMR1231 GAD, Inserm, Université Bourgogne Franche Comté, Dijon, France
2. UF Innovation en diagnostic génomique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
3. Département de Biologie et Pathologie des Tumeurs, Centre Georges François Leclerc, Dijon, France
4. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
5. Platform of Transfer in Cancer Biology, CGFL, Dijon, France
6. Department of Medical Oncology, CGFL, Dijon, France
7. Centre de Référence maladies rares « Anomalies du Développement et syndromes malformatifs », CHU Dijon, Dijon, France
8. Centre d'Investigation Clinique, module Epidémiologie Clinique/Essais cliniques, CHU Dijon, Dijon, France
9. Service de cytogénétique, CHU Dijon, Dijon, France
10. Inserm U1248, service de pharmacologie et toxicologie, université de Limoges, CHU Limoges, Limoges, France

Mots clefs : Médecine génomique, Pharmacogénétique, Oncologie, Séquençage d'Exome

Résumé :

Introduction : Le séquençage pangénomique joue un rôle de plus en plus important dans la caractérisation des cancers et dans le choix de la thérapie antitumorale. En parallèle cette technologie permet aussi de détecter les variants responsables d'effets iatrogènes en relation avec la chimiothérapie, les antiémétiques ou les antalgiques, fréquemment prescrits aux patients atteints de cancer.

Matériels et Méthodes : Nous avons évalué l'intérêt pharmacogénétique de cette approche en détectant les variants d'intérêts au sein d'une cohorte de 445 patients porteurs d'au moins une tumeur solide et ayant bénéficié d'un séquençage d'exome. Nous avons appliqué un pipeline dédié pour extraire 67 variants contenus dans 8 gènes. Après consultation des dossiers d'hospitalisation, nous avons retenu 2 gènes avec des variations d'intérêts, le gène DPYD (dihydropyrimidine déshydrogénase) et le gène CYP2D6. Pour le gène CYP2D6 nous avons prédit le statut métaboliseur pour chaque patient. Nous avons ensuite rétrospectivement analysé les concentrations plasmatiques et les effets indésirables en lien avec les variants identifiés.

Résultats : Quatre paires allèles-molécules furent analysées : DPYD/5FU, CYP2D6/Opiïdes, CYP2D6/Tamoxifène et CYP2D6/Ondansétron. Six patients avec au moins un variant sur le gène DPYD montrent une clairance en 5FU diminuée par rapport aux non-porteurs ($p=0.01$). L'ensemble des patients ($n=5$) avec un statut métaboliseur lent ou métaboliseur ultra-rapide vis-à-vis du CYP2D6 ont montré un effet indésirable en lien avec leur statut métaboliseur ($p=0.02$ et $p < 0.01$). L'analyse de la proportion de métaboliseur lent ayant reçu du tamoxifène et ayant rechuté, n'a pas montré de différence significative avec la population générale.

Conclusion : Nous avons montré que le séquençage pangénomique peut fournir des informations pharmacogénétiques supplémentaires pour les patients porteurs d'une tumeur solide. Cette information peut être utile dans les choix thérapeutiques auquel sont confrontés les prescripteurs, notamment par la transmission des variants du gène DPYD et du statut métaboliseur du CYP2D6.

P127 : MULTISARC, essai de médecine personnalisée et projet pilote cancer France Médecine Génomique : focus sur le circuit biologique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nathalène Truffaux (1), Damien Geneste (2, 3), Anne Boland (4), Emmanuel Khalifa (1), Robert Olaso (4), Aurélien Bourdon (5), Quentin Cavaille (5), Yec'han Laizet (5), Céline Auzanneau (6), Barbara Squiban (6), Zuzana Gerber (4), Derek Dinart (7), Carine Bellera (7, 8), Hélène Espérou (9), Christelle Delmas (9), Noémie Mercier (10), Sabrina Albert (7, 8), Ludivine Poignie (8), Cédric Wallat (7, 11), Antoine Bénard (7, 11), Pierre Laurent-Puig (12), Simone Mathoulin-Pelissier (7, 8), Antoine Italiano (13, 14), Jean-François Deleuze (4), Carlo Lucchesi (2, 3), Isabelle Soubeyran (1)

1. Department of Biopathology, Institut Bergonié, U1218, Bordeaux, France
2. U1218 INSERM, Institut Bergonié, Bordeaux, France
3. Bioinformatics unit, Institut Bergonié, Bordeaux, France
4. Université Paris-Saclay, Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Evry, France
5. Bioinformatics unit, Institut Bergonié, U1218, Bordeaux, France
6. Department of Biopathology, Institut Bergonié, Bordeaux, France
7. University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, CIC-EC 1401/EUCLID Clinical Trials Platform, Bordeaux, France
8. Clinical Research and Clinical Epidemiology Unit, Institut Bergonié, Bordeaux, France
9. Pôle de Recherche Clinique, INSERM, Paris, France
10. Clinical Trial Safety and Public Health, ANRS (France Recherche Nord&sud Sida-hiv Hépatites), Paris, France
11. , CHU Bordeaux, Bordeaux, France
12. Sorbonne Paris Cité, Paris Descartes University, Georges Pompidou European Hospital, Paris, France
13. Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, Bordeaux, France
14. Unité ACTION U1218, INSERM, Bordeaux, France

Mots clefs : Médecine personnalisée, Exome, Transcriptome, Sarcome des tissus mous

Résumé :

Les sarcomes des tissus mous (STM) représentent 1% des cancers de l'adulte et 15% des cancers de l'enfant. Malgré un traitement locorégional bien conduit, 40% des patients vont développer une rechute métastatique. Les options de traitement sont alors limitées et la médiane de survie chez ces patients reste faible (entre 12 et 18 mois) sans amélioration depuis les années 1970. Des travaux récents ont mis en évidence que la réalisation d'un séquençage génétique peut permettre d'identifier une altération génomique actionnable chez près de 50% des patients atteints de STM.

L'essai MULTISARC est un essai clinique multicentrique national randomisé de médecine génomique personnalisée incluant des patients atteints de STM avancés avec deux bras : « avec séquençage » versus « pas de séquençage ». MULTISARC est un des 4 projets pilote du Plan France Médecine Génomique 2025 visant à identifier et lever les verrous technologiques qui pourraient bloquer le déploiement du diagnostic génétique dans le cadre d'un parcours de soin opérationnel et efficace. Pour répondre à l'objectif principal qui est d'évaluer la faisabilité du séquençage de l'exome et du transcriptome avec diffusion de résultats dans un délai de 7 semaines, le circuit biologique suivant a été mis en place. Les échantillons prélevés sur différents centres sont qualifiés et techniqués sur la plateforme de biologie de l'Institut Bergonié (IB) ; l'ADN et l'ARN extraits sont séquencés sur la plateforme de séquençage d'Evry ; les résultats sont traités par la plateforme bio-informatique de l'IB avec des critères précis et présentés de façon structurée aux biologistes via un outil d'aide à l'interprétation, GenVarXplorer développé à l'IB. Ce même outil permet également une présentation des variants génétiques d'intérêt diagnostique ou thérapeutique en réunion de concertation pluridisciplinaire afin de proposer un accès à des molécules ciblées dans chacun des sous-essais de MULTISARC en fonction des altérations mises en évidence.

Cet essai permettra également de déterminer si le choix des traitements guidé par le

séquençage génomique est une stratégie qui améliore la survie des patients. Ainsi, grâce à un partenariat public-privé avec 4 industriels, 10 thérapies ciblées sont disponibles en monothérapie ou en combinaison dans le cadre de sous-essais de phase II dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de la thérapie ciblée en évaluant le taux de non-progression à 6 mois.

Grâce aux efforts de toutes les équipes impliquées depuis la mise en œuvre de l'étude en octobre 2019, 160 patients ont été randomisés dans les 15 centres ouverts aux inclusions dont 80 patients sont randomisés dans le bras « avec séquençage ». Les échantillons de 83 patients ont été analysés. Parmi eux, 42 ont au moins une altération « ciblable » dans le cadre de l'essai, au sein desquels 12 d'entre eux ont terminé leur première ligne de traitement et ont donc ainsi pu être inclus par la suite dans un des sous-essais de phase II.

Pièce jointe : MULTISARC_Newsletter PFMG_Soumis.docx

P128 : Veille bibliographique prospective intensive et réanalyse ciblée: la *grep* analysis, une stratégie efficace pour des diagnostics rapides

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Frédéric Tran Mau-Them (1, 2), Alexis Overs (1), Ange-Line Bruel (2, 1), Romain Duquet (1), Tharreau Mylene (1), Anne-Sophie Denommé-Pichon (1), Antonio Vitobello (2, 1), Arthur Sorlin (1), Hana Safradou (1), Sophie Nambot (3, 2), Sebastien Moutton (4), Caroline Racine (3), Camille Engel (1), Melchior De Giraud D'Agay (1), Daphne Lehalle (2), Alice Goldenberg (5), Marjolaine Willems (6), David Genevieve (6, 7), Alain Verloes (8), Yline Capri (8), Laurence Perrin (8), Jacquemont Marie-Line (9), Laetitia Lambert (10), Elodie Lacaze (11), Julien Thevenon (2), Charlotte Dubucs (12), Varoona Bizaoui (13), James Lespinasse (14), Sandra Mercier (15), Emilie Tisserand (2), Laurence Faivre (3, 2), Christophe Philippe (16, 17), Yannis Duffourd (4), Christel Thauvin (18, 2)

1. Unité Fonctionnelle 6254 d'Innovation diagnostique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
2. Inserm - Université de Bourgogne UMR1231 GAD, CHU Dijon, Dijon, France
3. Centre de Référence maladies rares « Anomalies du Développement et syndrome malformatifs » de l'Est, CHU Dijon, Dijon, France
4. Service de Génétique des Anomalies du Développement, CHU Dijon, Dijon, France
5. Service de Génétique Clinique, CHU Rouen, Rouen, France
6. Centre de Référence Maladies Rares Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs ADSOOR, CHU Montpellier, Montpellier, France
7. Unité Inserm U1183, CHU Montpellier, Montpellier, France
8. Service de Génétique Clinique, CHU Robert Debré, Paris, France
9. Service de Génétique Clinique, CHU de la Réunion, La Réunion, France
10. Service de Génétique Clinique, CHRU Nancy, Nancy, France
11. Service de Génétique Clinique, CH le Havre, Le Havre, France
12. Service de Génétique Clinique, CHU Toulouse, Toulouse, France
13. Service de Génétique Clinique, CH Estran, Estran, France
14. Service de Génétique Clinique, CH Chambéry, Chambéry, France
15. Service de Génétique Clinique, CHU Nantes, Nantes, France
16. Laboratoire de Cytogénétique et Génétique Moléculaire, CHU Dijon, Dijon, France
17. Unité Fonctionnelle d'Innovation diagnostique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
18. Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Bio-informatique, Base de données, Collecte de données, Séquençage d'exome, Réanalyse rapide

Résumé :

Introduction: Le séquençage d'exome/genome (ES/GS) entraîne régulièrement d'implications de nouveaux gènes ou l'extension phénotypique de gènes déjà connus en pathologie humaine. La réanalyse prospective complète des données d'ES/GS a démontré son efficacité avec un rendement diagnostique additionnel de 10.5% à 32%, mais se heurte à des difficultés organisationnelles importantes pour les laboratoires de diagnostic. Des alternatives moins chronophages ont été discutées comme des réanalyses complètes à la demande du patient et/ou du clinicien, ou ciblées devant l'apparition de nouveaux signes cliniques ou hypothèses diagnostiques. Il est possible d'interroger une grande quantité de données génomiques de façon ciblée, par une ligne de commande nommée *grep*. Celle-ci n'a été utilisée à ce jour, qu'en cancérologie afin de rechercher des fusions de gènes ou des insertions Alu. Nous présentons une stratégie de réanalyse innovante basée sur une veille bibliographique prospective intensive associée à une recherche ciblée par ligne de commande *grep* directement appliquée à notre base de données de plus de 6000 exomes.

Méthodes: Depuis avril 2019, nous soumettons quotidiennement 5 mots-clés d'intérêt sur PubMed : *intellectual disability*, *(neuro)developmental delay*, *(neuro)developmental disorder*. Chaque gène nouvellement identifié en pathologie humaine ou dans un nouveau phénotype a été « *greppé* » dans les 6000 VCF de notre base de données d'ES, avec une ligne de commande Linux et un script à façon afin de collecter toutes ses variations.

Résultats: En 24 mois, 199 gènes sont « *greppés* » dans 6000 ES dont 2366 cas index avec anomalies du développement/déficience intellectuelle (1550 avec un résultat négatif ou non concluant) et 656 de leurs apparentés. Parmi ces 199 gènes, au moins 78 étaient nouvellement impliqués en pathologie humaine, ou dans un phénotype différent. 89 variations candidates sont identifiées chez 88 cas index. Après discussion pluridisciplinaire, validation Sanger et ségrégation familiale, un diagnostic causal est confirmé pour 26/199 *greps* (13%) chez 31/1550 cas index (2%) ; des variations de signification incertaine (VSI) sont identifiées pour 24/199 *greps* (12%) chez 38/1550 cas index (2,5%), dont 37.5% sont incluses dans des collaborations internationales. Le délai entre la publication et le compte-rendu était en moyenne de 2.1 mois. Les journaux *Am J Hum Genet*, *Brain*, *J Med Genet* et *Genet Med* étaient les plus contributifs conduisant à 32% des diagnostics.

Conclusion: Cette stratégie de réanalyse s'avère efficace et conduit à des diagnostics rapides. Une veille bibliographique prospective intensive appliquée à une base de données d'ES importante apparaît efficace et s'avère moins laborieuse qu'une réanalyse périodique complète pour les laboratoires. L'utilisation d'outils de veille bibliographique automatisés, par intelligence artificielle par exemple, pourrait être une piste intéressante à explorer pour optimiser cette stratégie.

P129 : Utilisation d'un algorithme de reconnaissance faciale basé sur les réseaux neuronaux pour identifier des gestalt distincts de syndrome de Kabuki 1 et 2

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Flavien Rouxel (1), Yaury Kevin (2), Guilaine Boursier (1), Vincent Gatinois (1), Mouna Barat-Houari (1), Elodie Sanchez (1), Didier Lacombe (3), Stephanie Arpin (4), Fabienne Giuliano (5), Damien Haye (6), Marlène Rio (7), Annick Toutain (4), Klaus Dieterich (8), Elise Brischoux-Boucher (9), Sophie Julia (10), Mathilde Nizon (11), Alexandra Afenjar (12), Boris Keren (13), Aurélia Jacquette (14), Sebastien Moutton (15), Marie-Line Jacquemont (16), Claire Duflos (17), Yline Capri (18), Jeanne Amiel (7), Patricia Blanchet (2), Stanislas Lyonnet (7), Damien Sanlaville (19), David Genevieve (2)

1. Génétique Médicale, Maladies rares et médecine personnalisée, CHU de Montpellier, Montpellier, France
2. Génétique médicale, CHU de Montpellier, Montpellier, France
3. Génétique médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
4. Génétique médicale, CHU de Tours, Tours, France
5. Génétique médicale, CHU Lausanne, Lausanne, Suisse
6. Génétique médicale, CHU de Nice, Nice, France
7. Génétique médicale, Hopital Necker-Enfants Malades, Paris, France
8. Génétique médicale, CHU de Grenoble, Grenoble, France
9. Génétique médicale, CHU de Besançon, Besançon, France
10. Génétique médicale, CHU de Toulouse, Toulouse, France
11. Génétique médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
12. Neuropédiatrie et génétique, CHU Paris Est, Paris, France
13. Génétique moléculaire et chromosomique, APHP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
14. Génétique médicale, APHP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
15. Pôle mère-enfant, MSP Bordeaux Bagatelle, Talence, France
16. Génétique médicale, CHU de la Réunion, Saint-Pierre, France
17. Recherche et information médicale, CHU de Montpellier, Montpellier, France
18. Génétique médicale, CHU Paris - Hôpital Robert Debré, Paris, France
19. Génétique médicale, CHU de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : Syndrome de Kabuki, reconnaissance faciale automatisée, phénotypage de nouvelle génération, deep learning, morphologie faciale

Résumé :

Le syndrome de Kabuki est une maladie génétique rare causée par des mutations dans deux gènes principaux, KMT2D et KDM6A, responsables du syndrome de Kabuki de type 1 (KS1, OMIM147920) et 2 (KS2, OMIM300867) respectivement. Nous manquons d'une description clinique permettant de distinguer KS1 et KS2. Nous avons utilisé une analyse de morphologie faciale pour détecter des différences morphologiques entre les deux types de syndrome de Kabuki.

Nous avons utilisé un algorithme de reconnaissance faciale pour explorer les différences morphologiques entre les deux types de syndrome de Kabuki. Nous avons comparé plusieurs séries de photographies d'individus KS1 et KS2, puis nous avons comparé uniquement les photographies d'individus caucasiens (12 individus pour chaque gène) car il s'agissait de l'ethnie majoritaire dans notre série de cas. Nous avons aussi collecté 32 photographies de la littérature pour élargir la série de cas. Nous avons validé les résultats obtenus par l'algorithme en utilisant des évaluations réalisées par des généticiens cliniciens entraînés, en utilisant les mêmes photographies.

L'utilisation de l'algorithme a révélé une différence statistiquement significative entre chaque groupe pour notre série de photographies, ce qui montre bien une différence au niveau du morphotype facial entre les individus KS1 et KS2 (aire sous la courbe = 0.85 [$p=0.027$] entre KS1 et KS2). L'algorithme était meilleur pour faire une distinction entre KS1 et KS2 avec les photographies de notre série qu'avec celles de la littérature ($p=0.0007$). Les généticiens cliniciens entraînés à différencier KS1 et KS2 ont reconnu de façon significative un morphotype facial unique, ce qui a validé les découvertes de l'algorithme ($p=1.6e-11$)

L'algorithme de reconnaissance faciale basé sur les réseaux neuronaux permet de créer des images composites révélant un gestalt spécifique pour les individus KS1 et KS2

P130 : Recherche de nouvelles expansions de séquences répétées dans des données de séquençage de génome au sein d'une cohorte d'individus présentant des anomalies du développement et/ou de déficience intellectuelle

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marine Bergot (1, 2), Anne-Sophie Denommé-Pichon (1, 2), Philippe Christophe (1, 2), Antonio Vitobello (1, 2), Hana Safraou (1, 2), Frédéric Trau-Mau-Them (1, 2), Ange-Line Bruel (1, 2), Paul Kuentz (3, 2), Laurence Faivre (1, 4), Christel Thauvin-Robinet (1, 4), Yannis Duffourd (1, 2)

1. UMR1231 GAD Inserm, Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
2. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares - FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
3. Génétique Biologique Histologie, CHU Besançon, Besançon, France
4. FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

Mots clefs : Séquences répétées, données de séquençage à haut-débit, bioinformatique

Résumé :

Les microsatellites (STR) constituent une classe d'éléments répétés, représentant l'une des sources les plus abondantes de variations dans le génome humain. Ils sont formés de motifs courts, de 1 à 9 nucléotides, et sont répétés de manière contiguë le long du génome. Les STR impliqués en pathologie humaine possèdent un seuil variable selon le locus au-delà duquel le nombre de répétitions est considéré comme pathologique.

Ces expansions pathologiques sont associées à des troubles neuropathologiques, souvent reliées à des retards de développement et/ou déficience intellectuelle. Un des principaux facteurs de gravité de ces expansions est le nombre de répétitions.

Afin d'améliorer la recherche de marqueurs génétiques associés à des troubles neuropathologiques nous souhaitons inclure la détection de STR rares et pathologiques dans le génome. Grâce à l'essor récent des technologies de séquençage et le développement d'outils bioinformatiques performants de détection de STR, nous pouvons ainsi cibler des expansions de STR rares et encore inconnues.

Pour cela, nous avons testé deux outils bioinformatiques, ExpansionHunter *de novo* et GangSTR. Ils ont été utilisés sur des données de séquençage de génomes (GS) d'une cohorte de 645 individus présentant tous des anomalies du développement. Les résultats ont ensuite été agrégés par une combinaison du motif répété et de la position génomique de celui-ci. Pour chaque STR identifié, nous avons classé les individus en sous-populations selon leur nombre de répétitions et extrait le sous-groupe avec la valeur la plus élevée.

Les premiers résultats nous ont permis d'identifier une moyenne de 8812 combinaisons au sein des 645 individus. Chaque site candidat a été annoté à l'aide de l'outil SNPEff, utilisant notamment la base de données OMIM afin de faciliter l'identification des STR rattachés à des gènes associés à des pathologies connues. Considérant la forte variabilité des résultats et dans un contexte de maladie rare, un premier filtre basé sur cette annotation nous a permis de retenir une moyenne de 3 combinaisons par individu avec un maximum à 94.

Les résultats seront interprétés par des généticiens selon la pertinence de l'association de la localisation et du phénotype du patient étudié. Les combinaisons retenues devront ensuite être confirmées en laboratoire, par PCR - analyse de fragments par fluorescence pour une taille totale inférieure à 100 répétitions, dans le cas contraire une TP-PCR devra être utilisée.

Les résultats sont encore préliminaires, ainsi nos filtres devront être affinés, et nous souhaiterions inclure de nouveaux individus, dont une centaine de contrôles positifs. A terme ce projet s'inscrivant dans une collaboration avec le consortium européen SolveRD, le pipeline sera utilisé afin de réanalyser les données de séquençage des patients inclus dans ce projet, et pour finalement fournir de nouveaux moyens pour lutter contre l'errance et l'impasse diagnostique.

P131 : Détection de CNV sur données de séquençage d'exome : la fin de l'ACPA ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Xavier VANHOYE (1), Quentin TESTARD (2, 1), Marie-Émmanuelle NAUD-BARREYRE (1), Aurore PERDRIAU (1), Vanna GEROMEL (1), Pascal MOUTY (1), David GENEVIEVE (3), Christine COUBES (4), Valentine MARQUET (5), Thomas ROBERT (6), Renaud TOURRAINE (7), Inès HARZALLAH (7), Benjamin COGNÉ (8), Aude TESSIER (9), Rodolphe DARD (9), Bérénice HERVÉ (9), Laurent MESNARD (10), Benjamin DAURIAT (5), Jean-François TALY (1), Laure RAYMOND (1), Julien THEVENON (11, 12)

1. Service de Génétique, Eurofins Biomnis, Lyon, France
2. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, La Tronche, France
3. Département de Génétique Médicale, Maladies Rares et Médecine Personnalisée, CHU Montpellier, Montpellier, France
4. que MService de Cytogénétique, Génétiedicale et Biologie de la Reproduction, CHU de Limoges, Limoges, France
5. Service de Cytogénétique, Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHU de Limoges, Limoges, France
6. Centre de néphrologie et transplantation rénale, APHM, Hôpital de la conception, Marseille, France
7. Service de génétique clinique, chromosomique et moléculaire, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France
8. Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
9. Département de Génétique, CHI Poissy-Saint-Germain en Laye, Poissy, France
10. Sorbonne Université, Urgences Néphrologiques et Transplantation Rénale, APHP, Hôpital Tenon, Paris, France
11. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
12. CNRS UMR 5309, Inserm U1209, Univ Grenoble Alpes, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, France

Mots clefs : CNV, Exome, WES, ACPA, Bioinformatique.

Résumé :

Introduction

Actuellement, la technique de première intention pour la détection de *Copy Number Variation* (CNV) est l'ACPA (analyse chromosomique par puce à ADN). Cette technique a une résolution d'environ de 200kb et a un rendement diagnostique limité (~10% dans la déficience intellectuelle). En conséquence, pour bon nombre de ces patients, la réalisation d'explorations complémentaires est nécessaire, notamment l'analyse des *Single Nucleotide Variation* (SNV) et indels sur Panel ou Exome. Pourtant, avec un pipeline bioinformatique adéquat, il est possible de réaliser l'identification des CNV à partir des données de séquençage d'exome. Le but de ce travail est d'évaluer si cette approche peut permettre de remplacer l'ACPA, et de quantifier le rendement diagnostique additionnel.

Matériel et Méthode

L'ADN de plus de 2000 patients, adressés majoritairement pour déficience intellectuelle ou maladie rénale, a été séquençé sur la Plateforme de séquençage d'Exome Eurofins-Biomnis (Kit Twist Biosciences / Séquençage NextSeq500 Illumina). Nous avons développé un pipeline bioinformatique pour la détection des CNV basé sur le module gCNV de l'outil GATK4.

Afin de valider cette méthode de détection des CNV, nous avons comparé les données issues de ce pipeline aux résultats d'études génétiques préalables permettant la détection de CNV (majoritairement ACPA, mais aussi caryotype, MLPA et CNV sur panel).

Résultats

Pour 616 patients ayant bénéficié d'une technique orthogonale de détection de CNV, nous obtenons avec la méthode proposée, après exclusion de 25 échantillons en échec pour le CNV-Exome, 100% de concordance : 528 sans anomalies, détection de 63 anomalies d'intérêt clinique (variants de signification inconnue ou pathogènes : délétion ou duplication allant de 725pb à 156Mb).

De plus, dans la cohorte de 2000 patients, cette méthodologie a permis l'identification de 31 autres CNV responsables de la pathologie du patient (ACPA non réalisé en première intention ou non assez résolutive), allant de 700pb (1 exon de CLDN16) à 80Mb (chromosome 18). Plus précisément, nous avons mis en évidence :

- 20 CNV de taille supérieure à 50kb
- 10 CNV de taille inférieure à 50 kb, classiquement inaccessible aux techniques d'ACPA.
- 1 CNV, associé à un SNV dans un gène entraînant une pathologie de transmission récessive.

Conclusion/Discussion

De plus en plus de patients ont bénéficié ou bénéficieront d'un séquençage d'exome. Pourtant, les CNV ne sont pas toujours recherchés sur cette base, malgré leur implication en génétique médicale. Nous proposons un processus qui permet l'obtention de données de CNV non seulement fiables et robustes mais aussi, assez spécifique pour être directement interprétable. Nous proposons donc l'approche *Exome first* puisqu'elle permet de réaliser une étude pan-exonique complète (SNV et CNV, de la taille d'un exon à un chromosome entier) sur un même prélèvement et dans un même laboratoire. Le parcours diagnostique du patient est simplifié et accéléré.

P132 : Evaluation du séquençage ciblé de l'ADN en lectures longues appliqué au diagnostic des prédispositions génétiques au cancer

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alexandre Atkinson (1), Nicolas Goardon (1), Agathe Ricou (1), Sophie Krieger (2), Flavie Boulouard (3), Raphaël Leman (4), Dominique Vaur (1), Laurent Castéra (1)

1. Laboratoire de Biologie et de Génétique du Cancer, INSERM U1245, Centre Normand de Génomique Médicale et Médecine Personnalisée, CLCC Centre François Baclesse, Caen, France
2. Laboratoire de Biologie et de Génétique du Cancer, INSERM U1245, Centre Normand de Génomique Médicale et Médecine Personnalisée, CLCC Centre François Baclesse, Université de Caen Normandie, Caen, France
3. Laboratoire de Biologie et de Génétique du Cancer, CLCC Centre François Baclesse, Caen, France
4. Laboratoire de Biologie et de Génétique du Cancer, INSERM U1245, Centre Normand de Génomique Médicale et Médecine Personnalisée, Centre François Baclesse, Caen, France

Mots clefs : NGS, Long Read, Capture, variants complexes

Résumé :

Certaines situations évocatrices d'une prédisposition au cancer restent inexplicables malgré les diagnostics moléculaires reposant sur le séquençage des régions codantes de panel de gènes. L'exploration du génome indique que persistent des facteurs génétiques fortement pénétrants pouvant expliquer la multiplicité des cancers individuels ou dans une famille. En effet, les variations structurales ou changements de copie de gènes (SV et CNV), ou bien les éléments mobiles, dans des zones régulatrices de l'expression sont autant d'événements complexes peu accessibles par les techniques conventionnelles de séquençage. Nous avons évalué la capacité du séquençage en lectures longues après enrichissement des locus entiers d'un panel de gènes à détecter ces événements complexes. L'ADN de témoins sélectionnés sont : 13 CNV (8 délétions, 5 duplications), 8 Indels (dont une sur un pseudogène), 1 insertion de séquence Alu (insAlu) et 2 SV potentiels. Les locus de gènes ont été enrichis deux fois avec des sondes de capture après multiplexage de 4 ou 12 échantillons. Le séquençage a été réalisé sur un Sequel II en HiFi. Les read consensus ont été générés par CCS, puis démultiplexés (Lima). Après alignement (pbmm2), l'appel des variants a été réalisé avec HaplotypeCaller (HC), DeepVariant (DP) et pbSV. Le multiplexage avant capture de 12 échantillons montre les meilleures performances avec en moyenne 15x de couverture pour un *on target* de 14% et une longueur de lecture de 6 350pb (min=4 250 max=14 350), un échec de séquençage (1 CNV). L'ensemble des indels sont détectées par notre analyse ainsi que l'insAlu. Parmi les CNV intragéniques, six sur sept sont identifiés par notre approche. Les CNV touchant le locus entiers (n = 2) et les CNV dont au moins une extrémité dépasse probablement le locus (n = 3), n'ont pour l'instant pu être confirmés. Sur les 2 SV potentiels, un SV est pleinement caractérisé par notre pipeline, le second présente une séquence sur l'alignement mais n'est pas appelé. Au final notre approche permet de détecter la majorité des événements complexes et son utilisation en routine diagnostique nécessite une amélioration des performances de capture et une optimisation du pipeline bioinformatique pour intégrer des approches de comptage des lectures. Notre approche autorise l'intégration dans le séquençage des régions de régulation à distance des gènes une fois leurs annotations maîtrisées afin d'améliorer encore le rendement diagnostique dans ces situations à risque de cancer.

P133 : Diagnostic clinique typique et résultats moléculaires de première intention négatifs: quand le séquençage du génome et l'intégration de la transcriptomique aident à diagnostiquer les maladies mendéliennes rares et inexplicables

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Estelle Colin (1, 2), Yannis Duffourd (1), Patrick Callier (1, 3), Emilie Tisserant (1), Simon Verdez (1), Thomas Besnard (4, 5), Alice Goldenberg (6, 7), Benjamin Cogne (8, 5), Bertrand Isidor (8, 5), Arthur Sorlin (1, 9), Sébastien Moutton (1, 9), Julian Delanne (1, 9), Ange-Line Bruel (1, 3), Frédéric Tran Mau-Them (1, 10), Anne-Sophie Denommé-Pichon (1, 10), Mélanie Fradin (11, 12), Christele Dubourg (13, 14), Magali Gorce (15), Dominique Bonneau (2), Salima Elchehadeh (16), Francois-Guillaume Debray (17), Martine Doco Fenzy (18), Kevin Uguen (19), Anne Boland (20), Robert Olaso (20), Jean-François Deleuze (20), Damien Sanlaville (19, 21), Christophe Philippe (1, 10), Christel Thauvin-Robinet (10, 9), Laurence Faivre (1, 9), Antonio Vitobello (1, 10)

1. INSERM-Université de Bourgogne UMR1231 GAD « Génétique des Anomalies du Développement », FHUTRANSLAD, UFR Des Sciences de Santé, Dijon, France
2. Service de Génétique Médicale, CHU d'Angers, Angers, France
3. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic, UFR Des Sciences de Santé, Dijon, France
4. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes,, Nantes, France
5. INSERM, CNRS, UNIV Nantes, CHU Nantes, l'institut du thorax, Nantes, France
6. Département de Génétique , CHU de Rouen, Rouen, France
7. UNIROUEN, Inserm U1245 and Rouen University Hospital, Université de Normandie, Rouen, France
8. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
9. Centre de Référence Maladies Rares Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, Centre deGénétique, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
10. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic, CHU Dijon, Dijon, France
11. Service de Génétique Clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
12. Centre de Référence Maladies Rares CLAD-Ouest, CHU de Rennes, Rennes, France
13. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes, Rennes, France
14. Univ Rennes, CNRS, IGDR, UMR 6290, Université de Rennes, Rennes, France
15. Département de Biochimie et Génétique, CHU Angers, Angers, France
16. Service de Génétique Médicale, Hôpital de Hautepierre, CHU Strasbourg, Strasbourg, France
17. Metabolic Unit-Department of Medical Genetics, CHU & University Liège Domaine L Sart-Tilman Bât B35, Liège, Belgique
18. Service de Génétique Clinique, CHU de Reims, Reims, France
19. Département de Génétique et Centre de référence Anomalies du développement, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, CHU de Lyon, Lyon, France
20. CEA, Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Université Paris-Saclay, Evry, France
21. GENDEV Team, CRNL, INSERM U1028 CNRS UMR5292, Université de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : maladies mendéliennes rares, séquençage du génome, transcriptomique, cartographie optique

Résumé :

Les anomalies du développement sont extrêmement hétérogènes, mais les caractéristiques cliniques typiques associées aux syndromes OMIM, avec gènes bien connus, représentent une aide précieuse dans l'identification des variants génétiques. Cependant, les investigations génétiques de première intention telles que le séquençage ciblé, les panels de gènes ou le séquençage de l'exome peuvent ne pas mener à un diagnostic moléculaire, entraînant une multiplication de tests diagnostiques.

Nous avons recruté 15 personnes avec un diagnostic clinique typique OMIM avec un mode de transmission autosomique récessif et un seul variant hétérozygote identifié par des tests génétiques de première intention (8/15), ou avec une transmission autosomique dominante ou liée à l'X et sans variant causal identifié (7/15). Nous avons appliqué une analyse en deux étapes comprenant le séquençage du génome en solo (GS) complétée par une analyse transcriptomique (ARNm-seq) dans des échantillons sanguins ou de fibroblastes si nécessaire.

Le GS à lui seul a identifié cinq variants (SNVs/indels) causals, tous manqués par les tests ciblés de première intention, et quatre variants structurels (SVs) (dont deux délétions (6,5 kb et 4,2 kb), une translocation équilibrée et un réarrangement complexe). L'analyse de l'ARNm-seq a permis de valider l'effet délétère de deux réarrangements complexes détectés par GS et qui ont pu être résolues par cartographie optique et GS long read. Il a également permis de mettre en évidence un SV et un SNV intronique profond non identifié auparavant par GS seul.

Nous montrons que les pathologies OMIM typiques avec des résultats de première intention négatifs ou non concluants peuvent être résolus par un déploiement séquentiel de GS et ARNm-seq. Ces approches nous ont permis de confirmer un diagnostic moléculaire dans 87% (13/15) de notre cohorte. Dans l'ensemble, GS et ARNm-seq peuvent être intégrés dans la routine de diagnostic, permettant d'établir de nouveaux diagnostics moléculaires non identifiables par des approches standard.

P134 : Base de données innovantes en génétique humaine : SCNBase

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Kuan-Hua Artignan (1, 2), Philippine Garret (1, 2), Cyril Fournier (1, 3), Christophe Philippe (1, 2), Laurence Faivre (1, 2), Christel Thauvin (1, 2), Yannis Duffourd (1, 2)

1. UMR1231 Inserm Equipe GAD, Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
2. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares – FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
3. UMR1231 Inserm Equipe SAPHIHR, Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France

Mots clefs : NoSQL, MongoDB, Python, Flask, HTML, CSS, Bootstrap, jQuery, Bioinformatique, Séquençage à haut-débit, bases de données

Résumé :

L'essor du séquençage à haut-débit améliore grandement le taux de diagnostic des maladies rares et la connaissance du génome humain. Mais ces nouvelles technologies génèrent des quantités importantes de données. Le stockage et l'interrogation de ces données hétérogènes par leurs formats reste une difficulté importante pour agréger les variations détectées afin de découvrir de nouveaux gènes impliqués en pathologie humaine. Il est donc nécessaire d'inventer de nouveaux moyens pour améliorer le stockage et l'analyse de ces données.

Pour répondre à ces problématiques, nous avons créé et mis en place une base de données innovante, SCNBase, permettant le stockage et la recherche efficaces dans ces données volumineuses. Elle est basée sur un système de gestion de base NoSQL, MongoDB, pour accueillir une grande quantité de données orientées documents. Ce système est donc bien adapté au stockage et à l'interrogation de grands volumes de données hétérogènes. Nous avons créé un outil en Java pour insérer les données concernant les variations de type CNV et SNV et les annoter rapidement avec des bases externes telles RefSeq ou OMIM via l'outil SnpEff.

Une architecture 3-tiers a été utilisée. Le web service récupère les données de la base et les envoie à l'interface web. Cette dernière a été faite en HTML, CSS, JavaScript, Bootstrap4 et jQuery. Le web service incluant la base MongoDB a été fait en Python, Flask. Une couche de sécurité est ajoutée par Flask JWT utilisant un système de jeton. L'accès aux données anonymisées est libre et sans authentification, permettant d'utiliser les informations de fréquence populationnelle. Relier les variations aux patients et à leurs phénotypes est possible après authentification de l'utilisateur et l'autorisation préalable par l'administrateur. Ce système permet un accès fiable et sécurisé aux données identifiantes.

Nous pouvons donc interroger les données en les visualisant sous forme de table ou de graphiques comme Lollipop et celles-ci peuvent être exportées dans des formats classiques (TSV, VCF, BED, etc.). Les champs à visualiser sont sélectionnables selon la volonté de l'utilisateur. La première version de l'application est déployée sur nos serveurs en test interne et sera bientôt mise à disposition des chercheurs. Le modèle de la base de données est libre et accessible sur notre dépôt git.

Le système affiche de très bonnes performances permettant l'interaction en temps réel avec les données. Les tests montrent un temps de réponse constant de quelques millisecondes pour un jeu de données augmentant incrémentalement.

De nouvelles fonctionnalités seront intégrées au fur et à mesure de l'utilisation. Ainsi, de nouveaux types de variation vont être supportés et intégrés à la base (Eléments mobiles, STR, etc.) et de nouvelles solutions d'interrogation seront mises à disposition. La base, ainsi que le modèle de la base restera libre, gratuite et accessible à tous grâce à l'utilisation d'une licence GPLv3.

Pièce jointe : Base de données innovantes en génétique humaine SCNBase.docx

P135 : La classification des tumeurs du cerveau et des sarcomes à partir de données de méthylation d'ADN par séquençage Nanopore

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Elodie Girard (1), Elodie Girard (2), Christine Bourneix (3), Abderaouf Hamza (3), Philipp Euskirchen (4), François Doz (5), Franck Bourdeaut (6), Olivier Delattre (3), Nicolas Servant (2), Julien Masliah-Planchon (3)

1. , , Paris, France
2. Plateforme de bioinformatique, Institut Curie, Paris, France
3. Département de Biopathologie, Institut Curie, Paris, France
4. , German Cancer Research Center, Heidelberg, Allemagne
5. CLCC, Institut Curie, Paris, France
6. U830, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : long-read, nanopore, methylation, copy-number, tumeurs du CNS, sarcomes

Résumé :

En raison de la complexité du développement cérébral, les tumeurs du système nerveux central (SNC), présentent des profils très variés. Récemment, le profil de méthylation de l'ADN de ces tumeurs a été utilisé pour les sous-classer de manière robuste en 91 classes sur la base d'un classifieur construit à partir d'une cohorte de référence accessible au public de 2 800 tumeurs cérébrales [1], en utilisant les puces Illumina 450k et EPIC comme référence absolue. Une approche similaire a été réalisée pour sous-classer les tumeurs des tissus mous et des os en 62 classes sur la base d'un classifieur formé sur 1 077 tumeurs [2]. Nous présentons un autre test de méthylation de l'ADN basé sur un séquençage à longue lecture utilisant la technologie Oxford Nanopore (ONT) pour un sous-groupement rapide, moins cher et fiable des tumeurs du SNC et des sarcomes. Le séquençage du génome entier à très faible profondeur (WGS) permet la détection simultanée du profil global du nombre de copies et de l'amplification focale de gènes cliniquement pertinents (tels que *MYC* et *MYCN* dans les MB) et l'état de méthylation de suffisamment de CpG à comparer avec le précédent classifieurs décrits.

35 séries de 6 échantillons congelés multiplexés ($n = 204$) ont été analysés sur un appareil de séquençage portable MinION. Une moyenne de 72 800 lectures en single-end d'environ 5 400 pb ont été générées par échantillon. Le **basecalling** et le démultiplexage ont été effectués en temps réel à l'aide de guppy [4] et les données brutes ont été alignées sur le génome de référence hg19 à l'aide d'un mappeur dédié à la lecture longue, minimap2 [5]. Malgré un pourcentage élevé de lectures alignées (95 %), la profondeur de couverture moyenne du génome n'était que de 0,16X [0X-0,82X]. En utilisant une approche combinée dédiée à la détection peu profonde du nombre de copies WGS à l'aide du package R ACE [6] et d'une normalisation du signal 1x, tous les réarrangements précédemment validés à l'aide de puces EPIC ou CGH ont été identifiés. Le score de méthylation des CpG calculé à l'aide de nanopolish [7] a été binarisé par échantillon et comparé à l'ensemble de données de référence sur les sondes ($n = 44\,000$) en utilisant l'algorithme de forêt aléatoire (R package ranger [8]) en utilisant 50 000 arbres. Avec une moyenne de respectivement 26% et 9 % de votes (proportion d'arbres votant pour une classe) pour un taux d'erreur de respectivement 5,7% et 2,3 % pour les tumeurs du SNC et pour les sarcomes, nous avons obtenu la classification correcte d'une proportion élevée de nos échantillons, validée par des technologies croisées. En conclusion, nous confirmons la fiabilité totale du séquençage par nanopore en tant que nouveau test rapide et bon marché pour la classification des tumeurs du SNC et des sarcomes basée sur la méthylation et les résultats sont très prometteurs pour une future mise en œuvre dans le diagnostic de routine.

Pièce jointe : abstract_assise2021_fr.docx

P136 : Apport du séquençage de génome entier en trio pour le diagnostic de la déficience intellectuelle chez des patients négatifs en séquençage d'exome

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Kevin RIQUIN (1), Thomas BESNARD (2, 3), Sébastien KÜRY (2, 3), Sandra MERCIER (2, 3), Marie VINCENT (2, 3), Mathilde NIZON (2, 3), Bertrand ISIDOR (2, 3), Jean-François DELEUZE (4), Stéphane BEZIEAU (2, 3), Benjamin COGNE (2, 3)

1. , INSERM, CNRS, UNIV Nantes, l'institut du thorax, Nantes, France

2. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, NANTES, France

3. , INSERM, CNRS, UNIV Nantes, l'institut du thorax, NANTES, France

4. , Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de Biologie François Jacob, Direction de La Recherche Fondamentale, CEA, EVRY, France

Mots clefs : déficience intellectuelle, séquençage de génome entier, variants structuraux

Résumé :

La déficience intellectuelle (DI) a une prévalence estimée entre 1% et 3%. Plus de 1400 gènes sont déjà connus pour être impliqués et plus de 1200 sont candidats. Le séquençage de nouvelle génération a considérablement contribué à l'amélioration du rendement diagnostique et à l'identification de nouveaux gènes responsables de DI. Le diagnostic moléculaire repose aujourd'hui essentiellement sur le séquençage d'exome (ES), mais son rendement plafonne à environ 35%, ce qui laisse près de 2/3 des patients sans diagnostic.

Le séquençage de génome (GS) peut, en théorie, permettre d'améliorer ce rendement. L'accès à des régions peu ou pas couvertes en ES autorise une meilleure couverture de certaines régions exoniques, la détection des variants dans les régions non codantes et la détection des variants structuraux (SV) équilibrés ou non. Afin d'évaluer le potentiel diagnostique du GS, nous avons effectué un séquençage de génome en trio de 33 patients atteints de DI, négatifs en ES. Les SNV/INDELs ont été appelés en suivant les recommandations de GATK et leur annotation/filtration a été réalisée par VEP et un pipeline snakemake maison. Un autre pipeline snakemake combinant les outils CNV de GATK4 et MANTA incluant la filtration et l'annotation des SV a également été développé. Les pipelines sont disponibles sur gitlab.

Nous avons mis en évidence un variant pathogène ou probablement pathogène chez 24% des patients. Nous avons été identifié 11 SNV (9 par effet de ré-analyse; 2 non détectés en ES) et 9 SV. Parmi ces variants structuraux, 6 étaient *de novo*, un transmis selon un mode récessif, un lié à l'X et un variant avec point de cassure dans *NUS1* transmis par une mère saine. Le taux de faux positifs est relativement faible. En moyenne moins de 10 SV *de novo* par patient ont été retenus par notre algorithme de détection et de filtration. L'ensemble de ces résultats confirme les bonnes performances de notre pipeline. De plus, notre méthode a montré son efficacité dans l'identification d'évènements complexes et de variants dans des régions non-codantes du génome. Nous avons notamment pu mettre en évidence une délétion du long ARN non-codant *CHASERR* dont l'implication dans des troubles neurodéveloppementaux est fortement suspectée.

Nous présenterons ici notre méthode, les résultats obtenus et discuterons des difficultés que posent l'annotation et la filtration.

P137 : Apport du séquençage haut débit de l'ARN combiné au séquençage du génome dans le diagnostic des troubles du neurodéveloppement

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Hana Safraou (1, 2), Ange-Line Bruel (1, 2), Anne-Sophie Denommé-Pichon (2, 1), Antonio Vitobello (1, 2), Sophie Nambot (1, 3), Arthur Sorlin (1, 2), Sébastien Moutton (1, 3), Daphné Lehalle (4), Alice Goldenberg (5), Marjolaine Willems (6), David Genevieve (6), Verloes Alain (7), Yline Capri (7), Marie-line Jacquemont (8), Laëtitia Lambert (9), Elodie Lacaze (10), Julien Thevenon (11), Varoona Bizaoui (12), James Lespinasse (13), Sandra Mercier (14), Emilie Tisserand (15), Laurence Faivre (3, 2), Christophe Philippe (2, 1), Yannis Duffourd (1, 2), Christel Thauvin (1, 2), Frédéric Tran Mau-Them (1, 2)

1. INSERM UMR1231, Equipe GAD, Université de Bourgogne-Franche Comté, CHU Dijon-bourgogne, Dijon, France
2. Unité Fonctionnelle "Innovation diagnostique des maladies rares" laboratoire de génétique moléculaire, plateforme de biologie hospitalo-universitaire, CHU Dijon-bourgogne, Dijon, France
3. Centre de Génétique et Centre de Référence "Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs", CHU Dijon-bourgogne, Dijon, France
4. Service de génétique, GHU Henri Mondro, Créteil, France
5. Unité de génétique clinique, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France
6. Département de génétique médicale, CHRU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
7. Unité fonctionnelle de génétique clinique-Département de Génétique, CHU Paris - Hôpital Robert Debré, Paris, France
8. Unité de génétique médicale Pôle femme, mère, enfants, CHU de la Réunion - GH Sud-Réunion, La Réunion, France
9. Consultations de néonatalogie, Maternité de NANCY, CHRU NANCY, Nancy, France
10. Unité de génétique Service de génétique médicale, CH du Havre - Hôpital Jacques Monod, LE HAVRE, France
11. Service de génétique clinique, CHU Grenoble, Grenoble, France
12. Service de génétique, CH Avranches-Granville, Granville, France
13. UF de génétique chromosomique-Laboratoire de Biologie Médicale, CH Chambéry, Chambéry, France
14. Service de génétique médicale - Unité de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, Nantes, France
15. Unité fonctionnelle de génétique clinique-Département de Génétique, CHU Dijon-bourgogne, Dijon, France

Mots clefs : Séquençage du génome court fragment, RNA-sequencing, troubles du neurodéveloppement

Résumé :

Introduction : Le séquençage du génome court fragment (GS), notamment en trio (GSt), est en passe de devenir le gold standard du diagnostic moléculaire des maladies mendéliennes associées aux troubles du neurodéveloppement (TND). En effet, le GS apporte actuellement un rendement diagnostique supplémentaire d'environ 10 % par rapport au séquençage d'exome en permettant notamment d'analyser les variations dans les régions non codantes et les variations de structure. Cependant, le défi majeur du GS reste l'interprétation clinico-biologique de ces nombreuses variations. Le RNA-sequencing (RNAseq) peut compléter le GS par une analyse quantitative et qualitative (gène de fusion par exemple) de l'ensemble des ARN, permettant d'explorer les conséquences transcriptionnelles des variations identifiées par GS, en particulier des VSI (variations de signification incertaine), avec un rendement diagnostique supplémentaire d'environ 7.5% à 36% par rapport au GS seul. Ce taux variable dépend des maladies rares explorées et du tissu utilisé.

Notre objectif était d'évaluer l'apport supplémentaire du RNAseq-solo dans le diagnostic moléculaire des TND à partir d'ADN et d'ARN sanguins.

Méthodes : Entre octobre 2018 et octobre 2019, 61 patients atteints de TND sans diagnostic moléculaire après séquençage haut débit (panels ou exome) ont été inclus. L'analyse des données a suivi 3 stratégies distinctes : GSt, GSt+RNAseq-solo et GS-solo+RNAseq-solo. Pour chaque patient, les stratégies ont été réalisées avec une double lecture et en aveugle. Les résultats ont été discutés et comparés entre eux lors de réunion de levée d'aveugle.

Résultats : les données de RNAseq n'étant pas disponibles pour 8 patients (mauvaise qualité

d'ARN ne permettant pas le séquençage), 53/61 patients (87%) ont bénéficié des 3 stratégies d'interprétation. La cause moléculaire a été identifiée chez 6/53 patients (11 %), dont 5/6 retenus par les 3 stratégies. Chez le 6^{ème} patient, seule la stratégie GSt+RNAseq-solo a permis l'identification d'un variant intronique profond causal entraînant l'activation d'un site cryptique d'épissage et la création d'un exon cryptique. Des VSI ont été identifiées chez 21/53 patients (40%). Pour 12 SNV survenus *de novo* et retenus par la stratégie GSt seule, le RS-solo a exclu un effet sur l'épissage, ne donnant pas d'argument pour leur causalité.

Conclusion : Le GSt est une stratégie efficace pour résoudre les cas négatifs après ES, puisque la cause moléculaire a été identifiées dans 6/53 cas (11%). Bien que l'apport supplémentaire du RNAseq sur sang semble être faible chez les patients atteints de TND (1/53 ; 2%), il semble très utile pour l'interprétation des variations introniques (12/53 ; 23%), qui représenteraient la majorité des variations identifiées par GS.

Pièce jointe : Abstract_#28611_Hana_Safraou_assises2022.pdf

P138 : Utilisation du séquençage par Nanopore en routine diagnostic

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Julien MASLIAH-PLANCHON (1), Elodie GIRARD (2), Abderaouf HAMZA (1), Christine BOURNEIX (1), Dominique STOPPA-LYONNET (3), Victor RENAULT (4), Nicolas SERVANT (2), Olivier DELATTRE (1)

1. Unité de Génétique Somatique, Institut Curie, Paris, France
2. InsermU900 – Cancer et génome : bioinformatique, biostatistiques et épidémiologie, Institut Curie, Paris, France
3. Service d'Oncogénétique clinique, Institut Curie, Paris, France
4. Bioinformatique clinique, Institut Curie, Paris, France

Résumé :

L'évolution des techniques de caractérisation génomique et épigénétique a toujours été l'un des fers de lances de la biologie moléculaire moderne et a incontestablement permis des découvertes scientifiques majeures au cours des dernières décennies. En effet, les technologies de séquençage n'ont cessé d'innover et d'évoluer pour fournir des outils puissants capables d'explorer le génome et l'épigénétique à travers une myriade d'applications qui font dorénavant partie de l'arsenal de dispositifs utilisables aussi bien en recherche que dans les laboratoires d'analyses médicales. Ainsi l'arrivée de nouvelles technologies capables de détecter des altérations indécélables avec les appareils de séquençage déjà en place, avec un coût moindre, un débit plus élevé et/ou une vitesse plus rapide a toujours suscité un grand intérêt pour faire progresser la biologie moléculaire. Ces dernières années, l'intérêt du séquençage par Nanopores s'est progressivement accru dans ce domaine du fait de ces caractéristiques uniques. Techniquement, le séquençage par Nanopore est basé sur la détection en temps réel du changement de courant ionique provoqué par le passage d'un acide nucléique à travers un pore nanométrique intégré dans une membrane électriquement résistante. La technologie de séquençage par Nanopore permet ainsi de distinguer les différents types de nucléotides et donc de séquencer les acides nucléiques sans étapes de synthèses mais aussi de détecter directement les modifications de bases tel que la méthylation des cytosines sans traitement chimique.

Basé sur l'expérience que nous avons acquise de l'utilisation du séquençage par Nanopore depuis 2018 au sein du service d'oncogénétique de l'institut Curie et en particulier sur le méthylome, le low-coverage whole-genome sequencing et la résolution de variants structuraux complexes, nous proposons de faire le point sur ce type de séquençage et sur ses potentielles utilisations applicables en routine diagnostic.

Malgré certaines limitations importantes comme une précision de lecture moindre par rapport aux technologies de séquençage short-read couramment utilisées, le séquençage par Nanopore possède néanmoins des caractéristiques uniques couplées à une simplicité d'utilisation, à un rendu de résultat extrêmement rapide et à son impressionnante possibilité très récemment décrite d'enrichissement contrôlé informatiquement (ou *adaptive sampling* en anglais). Son utilisation était jusqu'à maintenant plutôt réservée à un usage en recherche mais il y a fort à parier que le séquençage par Nanopore vienne progressivement s'implémenter dans nos laboratoires d'analyses médicales pour des indications précises, seul ou en complément d'autres techniques d'analyse moléculaire déjà en place.

P139 : Recherche de variants introniques profonds par une approche transcriptomique de première intention : exemple du syndrome d'Alport

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Guillaume Dorval (1, 2), Marie Boisson (2), Christelle Arrondel (1), Vincent Morinière (2), Nicolas Cagnard (3), Zaïna Ait Arkoub (2), Lamine Coulibaly (4), Olivier Gribouval (1), Christine Bole (4), Nitschké Patrick (3), Corinne Antignac (1, 5)

1. Laboratoire des Maladies rénales Héritaires, Inserm UMR 1163, Institut Imagine, Université de Paris - Paris, France, Paris, France
2. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades - Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Paris, France, Paris, France
3. Plateforme Bio-informatique, Inserm UMR 1163, Institut Imagine, Université de Paris - Paris, France, Paris, France
4. Plateforme de Génomique, Inserm UMR 1163, Institut Imagine, Université de Paris - Paris, France, Paris, France
5. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades - Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Paris, France, Paris, France

Mots clefs : RNAseq ciblé - panel - diagnostic moléculaire - séquençage de génome - épissage - bioinformatique - syndrome d'Alport

Résumé :

Le séquençage haut débit permet d'identifier un variant dans une région codante chez 30% des patients atteints de néphropathie glomérulaire. Peu de nouveaux gènes impliqués dans ces maladies sont aujourd'hui découverts, suggérant qu'une partie des patients sans diagnostic moléculaire pourraient être porteurs de variants introniques profonds dans des gènes déjà connus. Le séquençage de génome (WGS) permet de mettre en évidence ces variants. Leur caractérisation nécessite des études fonctionnelles non adaptées à l'étude du nombre de variants identifiés. L'étude du transcriptome entier (RNAseq) est le plus souvent limitée par la profondeur de lecture offerte par cette technologie, en particulier pour les gènes faiblement exprimés.

L'objectif de ce travail était de développer une approche d'identification d'évènements d'épissage potentiellement pathogènes en mettant en place une approche de RNAseq ciblé et en développant un algorithme bioinformatique pour filtrer les évènements d'intérêt en amont ou en parallèle de l'analyse du génome. Pour évaluer la performance de cette approche, nous avons pris l'exemple du syndrome d'Alport lié à l'X (XLAS), en raison de son homogénéité génétique.

L'ARN de fibroblastes de 16 patients atteints de XLAS sans cause moléculaire identifiée dans les régions codantes du gène *COL4A5* a été étudié. L'ADNc a été capturé par des sondes dirigées contre les régions codantes d'un panel de 228 gènes, incluant *COL4A5*, régulièrement utilisé en diagnostic moléculaire des néphropathies héréditaires. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez 5 contrôles, et à ceux obtenus en RNAseq classique (transcriptome entier).

Le RNAseq ciblé avait une profondeur de lecture 25 fois supérieure au RNAseq classique. Au total, après les contrôles qualité, nous avons identifié 37 évènements chez 13 patients [26 rétentions d'intron (RI) et 11 sauts d'exon (SE)]. Chez 3 patients, aucun évènement n'a été identifié. L'algorithme développé a permis d'identifier chez 7 patients un unique évènement d'épissage absent chez les contrôles (1 SE et 6 RI), et chez les 6 autres, un enrichissement statistiquement significatif d'un transcrit non canonique trouvé à une fréquence statistiquement plus faible chez les contrôles (2 SE et 4 RI). Dans tous les cas, le séquençage de l'ADN a permis d'isoler le variant responsable de l'épissage alternatif, prouvant la puissance de l'algorithme. Tous ces variants étaient absents dans la population générale, et prédits impliqués dans la modification/création d'un site silencer (n=2), enhancer (n=3), donneur (n=5) ou accepteur (n=2) d'épissage, ou encore dans la modification d'un point de branchement (n=1).

Au total, nous avons identifié des variants impliqués dans l'épissage chez 81% des patients de cette cohorte grâce aux analyses qualitatives et quantitatives offertes par le RNAseq ciblé. L'intégration des données issues du RNAseq ciblé avec le WGS sera un outil majeur pour la caractérisation rapide de tels variants.

Pièce jointe : Abstract Assises RNA seq-CA-GD.docx

P140 : Réinterprétation des CNV de signification inconnue : résultat d'une analyse rétrospective de huit ans portant sur 371 CNV.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jean-Marie Ravel (1, 2), Mathilde Renaud (3, 4), Jean Muller (5), Thomas Remen (6), Geneviève Lefort (7), Aurélie Becker (7), Mylène Dexheimer (7), Philippe Jonveaux (2), Bruno Leheup (8), Céline Bonnet (7, 2), Laëtitia Lambert (8, 2)

1. Laboratoire de génétique médicale, CHRU Nancy, Nancy, France
2. Inserm, NGERE, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France, Vandoeuvre lès Nancy, France
3. génétique clinique, CHRU Nancy, Nancy, France
4. Inserm, NGERE, CHRU Nancy, F-54000 Nancy, France, Vandoeuvre lès Nancy, France
5. Laboratoires de Diagnostic Génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.
- 5 Laboratoire de Génétique Médicale, INSERM, UMRS_1112, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Université de Strasbourg Faculté de Médecine de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France
- 6 Unité Fonctionnelle de Bioinformatique Médicale Appliquée au Diagnostic (UF7363), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France, Strasbourg, France
6. UMDS, CHRU Nancy, Vandoeuvre lès Nancy, France
7. Laboratoire de génétique médicale, CHRU Nancy, Vandoeuvre lès Nancy, France
8. Service de génétique clinique, CHRU Nancy, Vandoeuvre lès Nancy, France

Mots clefs : array-CGH (aCGH); copy-number variation (CNV); prenatal diagnosis; reinterpretation

Résumé :

Purpose: Array-CGH is the first-tier genetic test both in pre- and postnatal disorders worldwide. Variants of uncertain significance (VUS) represent around 10% of detected copy number variants (CNVs). Even though VUS's reanalysis has become usual in practice, to-date no long-term study regarding CNV reinterpretation has been reported.

Methods: We collected and analyzed CNVs of unknown significance identified in all patients (N=1641) addressed by a clinical geneticist in Nancy University Hospital over eight years (2010-2017). Array-CGH was performed for each sample, and relevant CNVs were confirmed either by qPCR or FISH.

Results: We present a retrospective study on 371 CNVs initially reported as CNVs of unknown significance. Using the American College of Medical Genetics (ACMG) criteria and our current knowledge, 12 (3.2%) of these CNVs were reclassified pathogenic or probably pathogenic, 10 (2.7%) of which were considered causative or partially implicated in the phenotype of the patient. Moreover, the classification of 112 (30.2%) CNVs was changed to benign/probably benign.

Conclusions: This study highlights the complexity of the interpretation of CNV and the importance of annually repeated interpretation of the VUS.

P141 : Apport d'un panel de gènes étudié par NGS chez des femmes ayant présenté des môles hydatiformes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anna BLANC--DECHAUD (1), Inès HARZALLAH (2), Jérôme MASSARDIER (3), Fabienne ALLIAS MONTMAYEUR (4), Lucie GAILLOT DURAND (4), Pierre Adrien BOLZE (3), Touria HAJRI (5), Renaud TOURAINE (2)

1. Service de génétique, CHU de saint Etienne, Saint-Priest-en-Jarez, France
2. Service de génétique, CHU de saint Etienne, Saint Etienne, France
3. Service de Gynécologie, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
4. Service d'anatomopathologie, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
5. centre de référence français des maladies trophoblastiques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : môle hydatiforme, gènes à effet maternelle, *NLRP7*, *KHDC3L*, *PADI6*, *TOP6BL/C11orf80*, *MEI1*, *REC114*

Résumé :

Les môles hydatiformes (MH) sont des grossesses humaines avec un développement embryonnaire anormal et une prolifération trophoblastique excessive. En France, on estime la fréquence des môles à environ 1 pour 1000 grossesses.

Il y a 2 types de môles : môle complète dans laquelle il n'y a jamais d'embryon ou de fœtus identifiable et môle partielle où un embryon peut se développer sans pouvoir survivre longtemps.

La très grande majorité des môles (98%) sont accidentelles. Seulement 2% sont récurrentes lors d'une grossesse suivante. Parmi ces môles récurrentes une fraction est d'origine génétique, le plus souvent il s'agit de môles complètes, biparentales et aucune grossesse n'aboutit à une naissance vivante. Six gènes ont été impliqués dans ces môles récurrentes : *NLRP7*, *KHDC3L*, *PADI6*, *TOP6BL/C11orf80*, *MEI1* et *REC114*. Les femmes ont des variant bi-alléliques. La transmission est autosomique récessive. Ces femmes ont une diminution importante voire une impossibilité de produire des ovocytes fonctionnels.

Des patientes ayant présenté au moins deux môles ont pu avoir une ou plusieurs grossesses normales, mais ceci reste exceptionnel en cas de mutation bi-allélique. Il est important pour ces couples et ces familles de déterminer si la récurrence de môle est sous la dépendance d'un tel génotype du fait de cet élément malheureusement de mauvais pronostic pour la procréation, faisant orienter le couple vers une AMP avec don d'ovocytes. On peut aussi s'interroger sur le caractère éventuellement plus modéré de certains génotypes qui permettrait de continuer à envisager une grossesse naturelle, même si cela paraît peu probable. Enfin d'autres gènes pourraient être impliqués dans ces situations.

C'est pourquoi nous avons développé un panel contenant les 6 gènes connus donnant des môles récurrentes et 68 gènes candidats. Nous avons obtenu une couverture de 100% à une profondeur de 30X, pour tous les exons de ces 6 gènes sur une série de 24 patientes. La couverture était de 99% à une profondeur de 30X sur l'ensemble du panel.

Une patiente a été utilisée comme témoins positif. Les 2 mutations, connues, de cette patiente ont bien été retrouvées.

Sur les 23 patientes testées en prospectif, nous avons identifiés 2 hétérozygotes composites *NLRP7*, 2 hétérozygotes *NLRP7*. Les variants bi-alléliques sont considérés comme responsables de la pathologie molaire à répétition des 2 patientes concernées. Les deux patientes ayant une mutation bi-allélique de *NLRP7* ont une histoire obstétricale correspondant à ce qui est décrit : MH et absente d'enfant. L'interprétation pour les 2 patientes hétérozygotes est plus délicate puisque seuls les altérations bi-alléliques aboutissent à des môles : le variant en trans n'a pas été identifié ou s'agit-il seulement d'hétérozygote simple ? Des études complémentaires familiales et sur l'ARN sont nécessaires.

Pour certaines patientes sans mutation identifiée, une étude pangénomique serait intéressante afin d'essayer d'identifier d'autres gènes.

P142 : Caractérisation phénotypique et génotypique des réarrangements chromosomiques en 1q21.1: description d'une nouvelle cohorte de 34 patients et revue de la littérature

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Alexia Bourgois (1), Marion Gerard (1), Varoona Bizaoui (1), Aline Vincent (1), Joris Andrieux (2), Cindy Colson (2), Arnaud Molin (1), Nicolas Gruchy (1)

1. Génétique, CHU Caen, Caen, France

2. Génétique, CHU Lille, Lille, France

Mots clefs : microdélétion 1q21.1, microduplication 1q21.1, triplication 1q21.1, variation du nombre de copies, troubles du neuro-développement

Résumé :

Les réarrangements chromosomiques en 1q21.1 sont associés à un large spectre phénotypique, allant d'un phénotype normal à une déficience intellectuelle légère à modérée avec anomalies congénitales variables et dysmorphie. Ils sont souvent hérités de parents sains et le conseil génétique est difficile.

Nous décrivons les données d'une cohorte de 34 patients avec un Copy Number Variation (CNV) en 1q21.1, comprenant 24 duplications, 8 délétions et 2 triplications et rapportons les données de 208 cas décrits dans la littérature. Les objectifs étaient d'identifier les éléments cliniques les plus souvent associés à ces déséquilibres et déterminer l'expression phénotypique chez les cas, étant donné la difficulté de prédire leur pathogénicité, comprendre leur implication dans le phénotype des patients et apporter une aide au conseil génétique et des recommandations dans le cadre du diagnostic prénatal.

La majorité des patients présentaient un retard de développement ou un retard des apprentissages et des anomalies neuropsychiatriques. Des anomalies cardiaques étaient fréquemment décrites. La dysmorphie commune entre les trois CNV comprenait un hypertélorisme, un nez bulbeux et un front proéminent. Ces CNV étaient principalement hérités de parents apparemment sains et presque la moitié était distaux, chevauchant une région minimale commune de 1,2 Mb. Des anomalies échographiques étaient observées jusque dans 25% des cas.

Nous avons précisé les conséquences de ces CNV et confirmé qu'ils sont pathogènes, malgré l'expressivité variable et la pénétrance incomplète associées. Un suivi à long terme incluant le dépistage des anomalies cardiaques et neuropsychiatriques chez tout patient nouvellement diagnostiqué est recommandé, ces atteintes étant fréquentes. Le conseil génétique dans le cadre du diagnostic prénatal doit être discuté en considérant l'impossibilité de prédire les atteintes que présentera un fœtus ni leur sévérité, mais une interruption médicale de grossesse peut se discuter en présence de facteurs de sévérité ou de mauvais pronostic.

Pièce jointe : Résumé et titre assises.docx

P143 : L'accumulation de mutations délétères hétérozygotes chez la souris altère la spermatogenèse, indication de l'importance de l'oligogénisme dans l'infertilité masculine

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Guillaume Martinez (1, 2), Corinne Loeuillet (3), Caroline Cazin (4, 2), Magalie Boguenet (2), Emeline Lambert (2), Magali Dhellemmes (2), Jean-Pascal Hograindreur (2), Charline Vilpreux (2), Jana Muronova (2), Zine-Eddine Kherraf (4, 2), Yasmine Neirijnck (5), Jessica Escoffier (2), Serge Nef (5), Pierre Ray (4, 2), Christophe Arnoult (2), Charles Coutton (1, 2)

1. UM de Génétique Chromosomique, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France
2. Team GETI, Institute for Advanced Biosciences, INSERM, CNRS, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
3. Team GETI, Institute for Advanced Biosciences, INSERM, CNRS, Université Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, Grenoble, France
4. UM GI-DPI, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
5. Department of Genetic Medicine and Development, University of Geneva Medical School, Genève, Suisse

Mots clefs : Infertilité, Oligogénisme, Héritéité, Génétique, Reproduction

Résumé :

L'infertilité masculine est un problème de santé majeur présentant une importante étiologie génétique. Malgré les apports récents du séquençage haut débit qui a permis l'identification de nombreux facteurs génétiques, l'efficacité diagnostique globale de l'infertilité reste faible. En effet, alors que des défauts génétiques ont été associés à plus de 50 % des anomalies rares et graves du spermogramme, les rendements diagnostiques pour les formes communes et modérées d'infertilité masculine, telles que l'oligozoospermie, demeurent inférieurs à 20 %. Comme seule la transmission mendélienne monogénique est actuellement étudiée, nous avons émis l'hypothèse que la faible efficacité diagnostique pourrait être au moins partiellement due à une étiologie complexe. Ainsi, nous suggérons que de nombreux cas inexplicables d'infertilité masculine pourraient être liés à des défauts oligogéniques, c'est-à-dire à l'accumulation de plusieurs variants délétères hétérozygotes dans des gènes distincts, mais fonctionnellement connectés. Nous avons testé cette hypothèse en étudiant la fertilité et les paramètres spermatiques chez des souris mâles possédant entre une et quatre mutations tronquantes hétérozygotes, qui, dans leur forme bi-allélique, induisent des syndromes d'anomalies morphologiques multiples du flagelle (MMAF). Nos résultats indiquent une détérioration progressive des paramètres de morphologie et de motilité des spermatozoïdes en corrélation directe avec le nombre de mutations hétérozygotes, chaque nouveau variant diminuant davantage la qualité du spermatocytogramme. Il s'agit du premier rapport d'une hérédité oligogénique de l'infertilité masculine, et les résultats présentés ici suggèrent fortement que l'hétérozygotie oligogénique pourrait expliquer une proportion significative des causes de l'asthénotératozoospermie. Ce projet ouvre la voie à d'autres études, chez la souris - pour confirmer que l'accumulation de défauts génétiques hétérozygotes est associée à d'autres anomalies du sperme comme l'azoo/oligozoospermie et chez l'homme, pour évaluer l'importance des défauts oligogéniques dans l'infertilité masculine idiopathique, afin d'améliorer l'efficacité des diagnostics génétiques.

P144 : Analyse des variations du nombre de copies de l'ADN d'une cohorte de 163 patients atteints d'un syndrome de Kallmann

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Lucie Tosca (1, 2), Aurélie Mouka (1, 2), Luigi Maione (3, 4), Romain Diot (1), Ingrid Wieder (1), Jérôme Bouligand (5, 4), Gérard Tachdjian (1, 2), Jacques Young (3, 4)

1. Service d'Histologie, Embryologie et Cytogénomique, AP-HP. Université Paris Saclay, Hôpital Antoine Bécère, Clamart, France
2. Faculté de Médecine, Université Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France
3. Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, centre de référence des Maladies Rares du Développement Génital des Hôpitaux Paris Saclay, AP-HP. Université Paris Saclay, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France
4. Inserm, Physiologie et Physiopathologie Endocriniennes, Faculté de Médecine, Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France
5. Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, AP-HP. Université Paris Saclay, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France

Mots clefs : Kallmann, Hypogonadisme hypogonadotrope, GnRH, CGH-array, CNV

Résumé :

Le syndrome de Kallmann est une maladie génétique associant un hypogonadisme hypogonadotrope par déficit de GnRH et une anosmie ou une hyposmie. Sa prévalence est estimée à 1/8 000 garçons et 1/40 000 filles. L'origine de ce syndrome est une anomalie du développement neuronal affectant à la fois la migration des terminaisons nerveuses olfactives et celle des neurones à GnRH. La mise en évidence de mutations génétiques causales (gènes *KAL1*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *PROK2*) a permis l'identification des voies de signalisation impliquées. Cependant, ces mutations identifiées à ce jour n'expliquent que 30% des cas. Notre objectif était de réaliser une approche pangénomique afin d'identifier de nouveaux gènes candidats responsables de ce syndrome.

Les prélèvements sanguins d'une cohorte de 163 patients ont été analysés par CGH-array (Agilent 180K) de résolution moyenne de 17Kb. Ces patients sont suivis par le centre de référence des Maladies Rares du Développement Génital des Hôpitaux Paris Saclay.

Un total de 930 CNV ont été identifiés avec une moyenne de 5,7 CNV par individu. Les variations ont été interprétées comme bénigne, probablement bénigne, de signification inconnue (VOUS), probablement pathogène et pathogène, ou PIEV (CNV de pénétrance incomplète et d'expressivité variable) selon les critères en vigueur. Il en résulte l'identification de 17 CNV d'intérêt (classes VOUS, probablement pathogènes, pathogènes ou PIEV) dont 6 CNVs récurrents. La cartographie des gènes de ces régions nous permet de proposer une corrélation génotype-phénotype précise. Les gènes candidats identifiés dans cette étude sont impliqués notamment dans la régulation du développement embryonnaire et certaines voies de signalisation clés. Cette étude devrait permettre de contribuer à la compréhension des mécanismes génétiques liés au syndrome de Kallmann.

P145 : Quand le séquençage d'exome et le partage des données permet d'identifier le gène majeur d'un syndrome microdélétionnel: l'exemple d'HMGB1

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Kévin Uguen (1, 2), Kilannin Krysiak (3), Séverine Audebert-Bellanger (4), Sylvia Redon (4, 2), Caroline Benech (2), Eleonore Viora Dupont (5), Frédéric Tran Mau-Them (6, 7), Sophie Rondeau (8), Ibrahim Elsharkawi (9), Jorge L Granadillo (9), Julie Neidich (3), Celia Azevedo Soares (10, 11), Natalia Tkachenko (10), Shivarajan M Amudhavalli (12), Kendra Engleman (12), Anne Boland (13), Jean-François Deleuze (13), Stéphane Bezieau (14), Sylvie Odent (15), Annick Toutain (16), Dominique Bonneau (17), Brigitte Gilbert-Dussardier (18), Laurence Faivre (5, 7), Marlène Rio (8), Cédric Le Maréchal (4, 2), Claude Ferec (1, 19), Elena Repnikova (20), Yang Cao (3)

1. Service de génétique médicale , CHRU de Brest, Brest, France
2. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, UBO, Brest, France
3. Department of Pathology and Immunology, Washington University in St. Louis School of Medicine, Saint Louis, Etats-Unis
4. Service de génétique médicale, CHRU de Brest, Brest, France
5. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon, Dijon, France
6. Unité Fonctionnelle 6254 d'Innovation en Diagnostic Génomique des Maladies Rares, Pôle de Biologie, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
7. Inserm - UMR1231 GAD, FHU-TRANSLAD, Université de Bourgogne, Dijon, France
8. Fédération de Génétique Médicale, APHP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
9. Department of Pediatrics, Washington University in St Louis School of Medicine, Saint Louis, Etats-Unis
10. Servico de Genetica Medica, Centro Hospitalar Universitario do Porto, Porto, Portugal
11. Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine, Universidade do Porto, Porto, Portugal
12. Department of Clinical Genetics, Children's Mercy Hospital, Kansas City, Etats-Unis
13. Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Université Paris-Saclay, Evry, France
14. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France
15. Service de Génétique Clinique, Centre Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, Centre de Référence Anomalies du Développement, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes, France
16. Service de Génétique, Centre Hospitalier Universitaire de Tours, Tours, France
17. Département de Biochimie et Génétique, Centre Hospitalier Universitaire de Angers, Angers, France
18. Service de Génétique, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers, France
19. Inserm UMR 1078, Université Bretagne Loire - Université de Bretagne Occidentale, Brest, France
20. Department of Pathology, Children's Mercy Hospital, Kansas City, Etats-Unis

Mots clefs : Exome, Partage de données, HMGB1, déficience intellectuelle

Résumé :

Le syndrome de microdélétion 13q12.3 est une cause rare de déficience intellectuelle syndromique pour lequel deux gènes candidats étaient jusqu'alors proposés pour expliquer le phénotype associé dans une région critique de 300 Kb (*KATNAL1* et *HMGB1*). Cependant, à ce jour aucune mutation ponctuelle ou délétion unique d'un de ces gènes n'avait été décrite chez des patients. Grâce au séquençage d'exome et au partage de données via la plateforme GeneMatcher, nous rapportons ici 6 cas de patients présentant des variations *de novo* perte de fonction (n=5, délétion ou variation tronquante), ou faux-sens (n=1) dans le gène *HMGB1*. Les signes cliniques retrouvés chez ces patients sont concordants avec ceux de la microdélétion 13q12.3, à savoir une déficience intellectuelle, un retard de langage, une microcéphalie, une dysmorphie caractéristique, une obésité et une dermatite atopique. Les données *in silico* en faveur de l'intolérance à la perte de fonction du gène et les études *in vitro* précédemment réalisées montrant l'importance de ce gène dans le neurodéveloppement sont autant d'arguments en faveur de l'implication de ces variations dans le phénotype neurodéveloppemental des patients. Le rôle du gène *HMGB1* dans le processus inflammatoire pourrait quant à lui expliquer les signes cutanés tels que la dermatite atopique. Enfin, l'interaction prédite entre *HMGB1* et d'autres gènes impliqués dans des troubles du neurodéveloppement (*SMARCA4*, *SMARCA2*, *SMARCD1*), soulève l'hypothèse d'une signature épigénétique commune¹.

Ainsi, comme pour beaucoup de syndromes microdélétionnels, la recherche des bases génétiques et des gènes responsables de la pathologie a été grandement facilitée grâce au séquençage haut débit d'exome et de génome. En effet, cette cohorte permet de proposer *HMGB1* comme gène majeur du syndrome de microdélétion 13q12.3 et comme nouveau gène de déficience intellectuelle. Enfin, cette étude montre une

nouvelle fois l'importance du partage de données à l'international dans le contexte des maladies rares².

1. Aref-Eshghi, E. et al. Evaluation of DNA Methylation Episignatures for Diagnosis and Phenotype Correlations in 42 Mendelian Neurodevelopmental Disorders. *Am. J. Hum. Genet.* 106, 356–370 (2020).
2. Uguen, K. et al. Heterozygous HMGB1 loss-of-function variants are associated with developmental delay and microcephaly. *Clin Genet* 100, 386–395 (2021).

Pièce jointe : abstract hmgb1 2022.docx

P146 : Combinaison de l'utilisation du séquençage exomique et de la technologie CRISPR/Cas9 pour étudier l'étiologie de l'azoospermie non-obstructive : Etude de l'implication des gènes C1orf185 et CCT6B

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Caroline Cazin (1, 2), Serge Nef (3), Raoudha Zouari (4), Corinne Loeuillet (2), Christophe Arnoult (2), Pierre Ray (1, 2), Zine-Eddine Kherraf (1, 2)

1. UM GI-DPI, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

2. Univ. Grenoble Alpes, INSERM U1209, CNRS UMR 5309, Team Genetics Epigenetics and Therapies of Infertility, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, France

3. Department of Genetic Medicine and Development, Faculty of Medicine, University of Geneva, Genève, Suisse

4. Centre d'Aide Médicale à la Procréation, Polyclinique les Jasmins, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Spermatogenèse ; azoospermie non-obstructive ; génétique de l'infertilité masculine ; séquençage exomique ; CRISPR/Cas9 ; C1orf185 ; CCT6B

Résumé :

On estime qu'au moins 4000 gènes sont impliqués dans la spermatogenèse humaine qui représentent autant de candidats pour expliquer les anomalies spermatiques responsables de la majorité des infertilités masculines. La composante génétique de l'infertilité masculine est complexe et hétérogène. Dans cette étude, nous avons analysé par séquençage exomique deux patients infertiles non apparentés. Ces deux sujets présentaient une azoospermie non-obstructive (ANO) non syndromique et idiopathique. Comme ces sujets sont issus de parents apparentés, nous avons postulé que l'étiologie de leur affection était très probablement liée à une cause génétique à transmission autosomique récessive. L'analyse bio-informatique a donc été focalisée sur les variants homozygotes. Après une première étape d'analyse des données d'exome basée sur l'investigation des variants localisés dans des gènes candidats dans l'ANO (panel in silico de 151 gènes), nous nous sommes intéressés aux variants localisés dans des gènes à expression testiculaire spécifique ou dominante chez l'homme et la souris, et dont la fonction et/ou l'implication dans l'infertilité masculine ne sont pas connues. Cette dernière analyse nous a permis d'identifier pour chaque sujet testé un variant homozygote perte de fonction dans un gène exprimé spécifiquement dans les cellules germinales testiculaires, C1orf185 (c.250C>T ; p.Gln84Ter) et CCT6B (c.615-2A>G). Ces deux variants sont rares dans la population générale (fréquence allélique <0.005% selon gnomAD) et absents de notre cohorte locale de sujets contrôles (n=445). Pour vérifier l'implication de ces gènes candidats dans l'ANO, nous avons employé la technique CRISPR/Cas9 pour invalider les orthologues murins des gènes candidats identifiés chez nos patients et avons produit deux lignées de souris knockout (KO). Nous avons montré que les mâles KO homozygotes sont fertiles et présentent des paramètres spermatiques et un volume testiculaire comparables aux souris contrôles ainsi qu'une spermatogenèse fonctionnelle. Ces résultats montrent que tous les gènes fortement et spécifiquement exprimés dans les testicules ne sont pas essentiels à la spermatogenèse et en particulier, C1orf185 et CCT6B.

Pièce jointe : Assises CRISPR.pdf

P147 : Etude des très grands CNVs hérités et de leur impact phénotypique à propos de 90 dossiers

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

martine Doco-Fenzy (1), Jean-Michel Dupont (2), Patrick Callier (3), Chantal Missirian (4), Pascal Chambon (5), nathalie Douet-Gilbert (6), Paul Kuentz (7), charles Coutton (8), Sylvie Jaillard (9), Nicolas Gruchy (10), Sylvia Redon (6), Olivier Pichon (11), Céline Richard (12), Gael Vieville (13), Jeanne-Avril Avril (14), Lucas Hérisant (15), caroline Schluth-Bolard (16), anne-claude Tabet (17), Emilie Landais (18), Jonathan Levy (17), Boris Keren (19), Eva Pipiras (20), Mathide Pujalte (21), Marie Faoucher (22), Kamran Moradkhani (11), Christele Dubourg (22), Nicolas Chatron (23), Caroline Rooryck-Thambo (24), Dorothée Reboul (25), Matthieu Hussenet (14), Guillaume Jedraszak (21), vincent Gatinois (26), cedric Lecaignek (27), pascale Kleinfinger (28), françois Vialard (29), valérie Malan (30), Damien Sanlaville (31)

1. génétique, CHU Reims, Reims, France
2. cytogénétique, CHU Cochin, Paris, France
3. Génétique, CHU Dijon, Dijon, France
4. génétique médicale, Hopital de la Timone, Marseilles, France
5. Génétique, CHU Rouen, rouen, France
6. Génétique, CHU BREST, Brest, France
7. Génétique, CHU Besançon, besançon, France
8. Génétique, CHU Grenoble, Grenoble, France
9. Génétique, CHU Rennes, Rennes, France
10. Génétique, CHU Caen, Caen, France
11. génétique, CHU Nantes, Nantes, France
12. Génétique, CHU Clermont-Ferrand, Clermont Ferrand, France
13. génétique, CHU Grenoble, GRENOBLE, France
14. génétique, Service de génétique, REIMS, France
15. Génétique , CHU reims, Reims, France
16. Génétique , CHU Lyon, Lyon, France
17. Génétique, CHU Robert Debré, Paris, France
18. Génétique, CHU Reims, Reims, France
19. génétique, CHU La Pitiers Salpetriere, Paris, France
20. Cytogénétique, CH Jean Verdier, PARIS, France
21. génétique, CHU Amiens, Amiens, France
22. génétique, CHU Rennes, Rennes, France
23. génétique, CHU Lyon, Lyon, France
24. génétique, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
25. génétique, CHU Nimes, Nimes, France
26. Génétique, CHU Montpellier, Montpellier, France
27. Génétique, CHU Nantes, nantes, France
28. Département de Biologie Spécialisée et de Génétique Humaine, Laboratoire Cerba, Saint ouen l'Aumone, France
29. Génétique, CHU Versailles, Versailles, France
30. Génétique, CHU Necker, Paris, France
31. cytogénétique, CHU centre biologie et pathologie Est, Lyon, France

Mots clefs : grands CNV, phénotype, hérité, pénétrance, expressivité, distribution de taille

Résumé :

Contexte : L'étude du génome en NGS améliore la connaissance des grands réarrangements génomique et les limites de résolution de l'observation des chromosomes du caryotype : nouvelles clefs pour comprendre les relations génotype phénotype . l'ACPA pour le diagnostic de la déficience intellectuelle et ou des syndromes malformatifs, identifient des variations de nombre de copie (CNVs) de taille variable : taille d'un exon à celle d'un chromosome. L'interprétation de la pathogénicité des CNVs repose sur plusieurs critères (**taille**, composition en gène, transmission etc) cf guides de bonne pratique en ACPA. Cependant il persiste des interrogations sur la pathogénicité de grand CNVs, type CNVs de plus de 3 Mb hérités de parents normaux. Ces doutes peuvent survenir dans un contexte d'urgence notamment le diagnostic prénatal. Il existe très peu de données dans la littérature sur des cohorte de sujets Européens proche de nos patients.

Méthode : En l'absence d'une base de données de CNVs de sujets normaux pour notre population, nous avons lancé un projet collaboratif au sein de l'ACLF et du réseau Achropuces afin d'initier le bilan de la distribution des CNVs par taille et par chromosome observés dans les analyses réalisées depuis 2007. La 1ère étape a permis de recueillir dans nos différents centres les données des CNVs de 71357 dossiers afin d'en évaluer la distribution des taille. et la proportion globale de grand CNVs à propos et 207000 CNVs. Nous avons ensuite collecté les observation des grands CNVs Hérités.

Résultats : Durant la 1ere phase 207000 CNVs ont été détectés. Parmi ces CNVs plus de 12 % ont une taille supérieure à 1 Mb, dont environ 56 % ont une taille entre 1 et 2 Mb, 22 % entre 2 et 3 Mb, 18,5 % plus de 3 Mb, 13 % plus de 5 Mb et 7 % ont plus de 10 Mb de taille. Durant la 2ème étape nous avons pu collecter les données des observations de 86 patients porteurs de grands CNVs de plus de 3 Mb avec 40 délétions et 44 gain respectivement, hérités d'un parent dont le phénotype est dit sain. Le mode de transmission est plus fréquemment d'origine maternel en cas de duplication. Nous allons détailler le phénotype des parents et enfants et discuter les discordances des phénotypes afin d'en trouver les causes. Une

première étude a été basée sur 26 dossiers de patients avec des CNVs supérieurs à 5 Mb. Les tailles moyennes des CNVs de plus de 5 Mb sont globalement de 10,21 Mb pour les duplications et de 8,9 Mb pour les délétions. Une étude clinique et biologique des 86 familles est maintenant proposée avec de nouveaux cas associés. Toutes les paires chromosomiques sont représentées excepté les chromosomes 17 dans cette cohorte de grands CNVs. Les résultats de cette étude collaborative au sein du réseau de nos laboratoires et de nos cliniciens sont discutés à travers les données de la littérature.

P148 : Apport de l'exome dans le diagnostic étiologique des blocages de la maturation spermatique.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Farah Ghieh (1), François Vialard (2)

1. RHuMA-BREED UMR1198, UFR-SVS, Montigny le bretonneux, France
2. Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique, CHI de Poissy, St Germain, Poissy, France

Mots clefs : Exome, arrêt de maturation, biopsie testiculaire, méiose

Résumé :

Apport de l'exome dans le diagnostic étiologique des blocages de la maturation spermatique.

F Ghieh, AL Barbotin, C Leroy, N Swierkowsky-Blanchard, J Fortemps, C Le Sciellour, C Hue, B Herve, S Jaillard, M Albert, M Bailly, V Izard, F Marcelli, J Pravisoran, V Serazin, M Delcroix, HJ Garchon, A Louboutin, B Mandon-Pepin, S Ferlicot, F Vialard

Introduction : Les arrêts de maturation testiculaires (AM) sont à l'origine de la forme la plus sévère d'infertilité masculine, « l'azoospermie non-obstructive », avec absence de production de spermatozoïde. L'identification des étiologies de cette pathologie est donc un enjeu dans le cadre de la prise en charge des patients, pour lesquels une biopsie testiculaire (BT) est réalisée. Avec l'émergence des nouvelles technologies d'analyse du génome: analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) et/ou l'analyse de l'exome (WES), différentes anomalies génétiques sont rapportées comme à l'origine des AM chez les patients. En revanche, aucune de ces analyses génomiques n'a été introduite dans la routine clinique de prise en charge des patients.

Matériel et méthodes : 26 patients avec AM homogènes sur l'ensemble des tubes séminifères ont été inclus dans cette étude. Pour chaque patient, une SNP-ACPA et un WES ont été réalisés. Tous les variants considérés comme pathogènes ont été validés par méthode Sanger, et une étude de l'expression de la protéine sur coupe testiculaire des patients et de contrôles a été réalisé.

Résultats : Aucune anomalie du nombre de copies n'a été identifiée en ACPA permettant d'expliquer l'AM, pour l'ensemble des patients. En réalisant le WES, il a été identifié des mutations homozygotes et hétérozygotes composites chez 15 patients.

Discussion et perspectives : Ces résultats ont confirmé l'étiologie génétique de la plupart des patients avec AM, avec une fréquence supérieure à 50 % dans l'ensemble de la cohorte, et 100 % en ne considérant que les patients consanguins. Ils confirment la très grande hétérogénéité génétique des arrêts de maturation testiculaires. Les variants identifiés dans cette étude affectent non seulement des gènes méiotiques déjà associés à l'AM dans la littérature, mais aussi de nouveaux gènes testiculaires décrits seulement chez la souris. Ces résultats plaident pour proposer un WES aux patients atteints d'AM identifié après la BT afin d'éviter une deuxième chirurgie, même si, à l'heure actuelle, il faut prendre en considération la complexité d'une telle procédure. Davantage de données sont encore probablement nécessaires pour proposer un WES avant la chirurgie, même si une telle analyse doit être rapidement mise en place pour les patients consanguins.

Pièce jointe : Abstract Farah assises.docx

P149 : Anomalie testiculaire du développement sexuel chez les hommes 46,XX SRY+ : rare observation d'un psudic(X;Y)(p22.13;q11.21)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

théo dominot (1), Camille Verebi (1), martine montagnon (1), catherine patrat (2), jean-michel dupont (1), aziza lebbar (1)

1. Laboratoire de Cytogénétique, Hôpital Cochin, AP-HP, paris, France
2. Service de Biologie de la Reproduction, Hôpital Cochin, AP-HP, paris, France

Mots clefs : cytogénétique, DSD, anomalie du développement sexuel, azoospermie, homme 46,XX, psudic(X;Y), SRY

Résumé :

Un homme de 28 ans nous a été adressé pour exploration d'une azoospermie. L'échographie testiculaire notait une atrophie bilatérale, confirmée à la biopsie testiculaire qui retrouvait une diminution nette de la spermatogenèse et une sclérose des tubes séminifères.

Le caryotype retrouve deux populations cellulaires : une population 45,X minoritaire et une population 46,XX très majoritaire avec des chromosomes X de morphologie et taille normales. Une FISH métaphasique a montré la présence du locus SRY à l'extrémité d'un des deux chromosomes X comme attendu pour 85% des hommes XX.

Parallèlement, une Fish interphasique à l'aide des centromères des chromosomes X et Y a été réalisée sur le deuxième tube de sang non utilisé afin d'éliminer une erreur lors de la mise en culture. De manière surprenante, la majorité des noyaux présentait deux signaux du centromère du chromosome X et un signal du centromère Y, évoquant un chromosome dicentrique, ce qui a été confirmé sur les métaphases.

L'analyse chromosomique par puce ADN (Puce Agilent ISCA 60k, Hg19) a ensuite précisé les points de cassure de ce chromosome pseudodicentrique (X;Y).

Nous rapportons donc un très rare cas de caryotype 46,XX SRY+ avec un chromosome pseudodicentrique (X;Y) chez un homme qui présente une azoospermie. Chez la plupart des patients présentant une anomalie testiculaire du développement sexuel avec un caryotype XX, l'anomalie est causée par la translocation d'un petit fragment du bras court du chromosome Y comprenant le locus SRY, sur le chromosome X, en raison d'un crossing over asymétrique entre PRKX et PRKY.

Devant l'aspect normal des chromosomes X malgré un déséquilibre important chez ce patient, nous avons réanalysé 9 cas d'hommes avec un caryotype 46,XX SRY+ pour mieux caractériser les points de cassure sur les chromosomes X et Y en utilisant une combinaison de FISH et d'ACPA et rechercher d'autres cas de réarrangements différents du der(X)t(X;Y) classiquement décrit.

Les résultats de ces 10 patients seront présentés dans cette communication.

Pièce jointe : Résumé Assises 2022.docx

P150 : Etude rétrospective du diagnostic génétique de l'IOP au CHU Amiens-Picardie

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mathilde PUJALTE (1), Claire COZETTE (2), Tom MOUTONNET (3), Moncef BENKHALIFA (2), Henri COPIN (1), Rosalie CABRY (2), Dorian BOSQUET (2), Elodie LEFRANC (2), Noémie CELTON (4), Florence SCHEFFLER (2), Guillaume JEDRASZAK (1)

1. Laboratoire de Génétique Constitutionnelle, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
2. Médecine et Biologie de la Reproduction, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
3. Laboratoire de Génétique Constitutionnelle, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
4. Laboratoire de Cytogénétique Constitutionnelle, CHRU Tours, Tours, France

Mots clefs : insuffisance ovarienne prématurée, IOP, ACPA, NGS, caryotype, FISH, prémutation FMR1, rendement diagnostique, conseil génétique

Résumé :

L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) concernerait 1 à 2% des femmes avant l'âge de 40 ans. Une contribution génétique est bien décrite dans la littérature avec, à l'heure actuelle, une étiologie génétique retrouvée dans 20 à 25% des cas d'IOP. Cependant, l'IOP reste idiopathique chez environ 80% des patientes. Les étiologies génétiques fréquemment retrouvées sont notamment des anomalies de nombre ou de structure du chromosome X et la prémutation du gène *FMR1*. Récemment, l'utilisation du Séquençage Haut Débit (SHD) dans l'IOP a permis la mise en évidence de nombreux gènes candidats. Les étiologies génétiques de l'IOP sont donc nombreuses et hétérogènes et il est probable qu'à l'avenir des IOP considérées aujourd'hui comme idiopathiques puissent être expliquées par une cause génétique. L'enjeu diagnostique d'une IOP d'origine génétique est très important pour permettre un conseil génétique adapté et une prise en charge précoce des apparentés. Afin d'améliorer la prise en charge de nos patientes en IOP, nous avons réalisé une étude rétrospective pour évaluer le diagnostic génétique de l'IOP au laboratoire de Génétique Constitutionnelle du CHU Amiens-Picardie. Les données de 432 patientes adressées pour IOP entre 2013 et 2021 ont été recueillies.

Etiologies chromosomiques : 343 patientes de la cohorte ont été étudiées, une étiologie chromosomique a été identifiée chez 10,5% des patientes.

Prémuation du gène *FMR1* : 217 patientes de la cohorte ont été étudiées, une prémutation a été identifiée chez 2,3% des patientes.

ACPA : 39 patientes de la cohorte ont été étudiées, un remaniement pathogène considéré responsable de l'IOP a été retrouvé pour 5,13% des patientes. Au total, l'implication d'un remaniement chromosomique déséquilibré a été évoquée chez 15,39% des patientes.

NGS : 34 patientes de la cohorte ont été étudiées avec un panel de 163 gènes validés ou candidats dans l'IOP. Un variant pathogène ou probablement pathogène considéré responsable de l'IOP a été retrouvé pour 14,71% des patientes. Des variants dont la causalité reste incertaine ont été détectés chez 32,35% des patientes. Au total, l'implication d'un variant génique dans l'IOP a été évoquée chez 47% des patientes. 37,5% des patientes sont porteuses de variants d'intérêt dans des gènes distincts.

Notre étude montre que le rendement diagnostique de l'ACPA et du NGS est non négligeable chez les patientes en IOP. Toutes les patientes devraient pouvoir bénéficier du séquençage des

principaux gènes impliqués dans l'IOP, au même titre que le caryotype ou la recherche de prémutation *FMR1*. Néanmoins, il est probable que l'IOP ne soit pas toujours une pathologie monogénique mais qu'un digénisme ou un oligogénisme contribue à la pathologie avec un phénotype résultant de l'association de plusieurs altérations génétiques. L'interprétation des variants identifiés est donc complexe et des études complémentaires, fonctionnelles et de ségrégation, sont indispensables.

Pièce jointe : Résumé assises IOP.docx

P151 : Le syndrome microdélétionnel 8q12.11 : délimitation du gène HEY1 comme un nouveau gène candidat impliqué dans les signes neurologiques et cardiaques.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Fatma Mejdoub (1), Imene Boujelbene (2), Amal Bouzid (3, 4), Fatma Abdelhédi (2), Amal Souissi (4), Olfa Jallouli (5), Salma Mallouli (5), Chahnez Triki (5), Hassen Kamoun (1), Saber Masmoudi (4), Ikhlas Ben Ayed (1, 4)

1. Service de génétique médicale,, Hôpital Hédi Chaker,, Sfax, Tunisie
2. Service de génétique médicale,, Hôpital Hédi Chaker,, sfax, Tunisie
3. Institut de recherche médicale de Sharjah, Université de Sharjah, Sharjah, Émirats arabes unis
4. Laboratoire des procédés de criblage Moléculaire et Cellulaire , Center de Biotechnologie de Sfax, Sfax, Tunisie
5. Service de neurologie pédiatrique, Hôpital Hédi Chaker,, Sfax, Tunisie

Mots clefs : microdélétion 8q21.11, translocation (8;16), ACPA, HEY1

Résumé :

Le syndrome microdélétionnel 8q21.11 (OMIM # 614230) est un syndrome rare caractérisé par une déficience intellectuelle, une dysmorphie faciale, des anomalies des extrémités, associées à d'autres anomalies ophtalmologiques, cérébrales et/ou cardiaques. Les délétions décrites à ce jour sont de tailles variables et le gène *ZFHX4* est le seul gène candidat identifié pour expliquer essentiellement les signes oculaires identifiés dans ce syndrome.

Nous rapportons le cas d'un garçon de six ans présentant un retard psychomoteur syndromique. L'examen clinique a montré une dysmorphie faciale et une hypotonie. Le bilan malformatif a objectivé une atrophie corticale avec une agénésie du corps calleux à l'IRM cérébrale et une communication inter-auriculaire à l'échographie cardiaque.

Le caryotype standard a objectivé la présence d'une translocation t(8;16)(q21;q11.2) *de novo* et l'analyse par FISH a confirmé qu'il s'agit d'une translocation réciproque n'impliquant que les chromosomes 8 et 16. L'analyse chromosomique par puces à ADN (ACPA) (Agilent 4X44K) a révélé une délétion interstitielle de 9.4 Mb de la région 8q21.12-q21.3 n'emportant pas le gène *ZFHX4*.

L'alignement de cette délétion avec toutes les délétions chevauchantes précédemment rapportées dans la littérature et dans la base de données Decipher nous a permis de délimiter une nouvelle région de chevauchement (SRO) contenant cinq gènes dont *HEY1* (*hairy/enhancer of split related to the YRPW motif 1*). Ce gène code pour un facteur de transcription impliqué dans la voie de signalisation *Notch*, dans l'embryogenèse cardiaque et dans la neurogenèse. Compte tenu de son expression et de sa fonction, nous suggérons que *HEY1* est un nouveau gène candidat qui serait responsable à la fois des manifestations neurologiques et cardiaques dans le syndrome microdélétionnel 8q21.11. Cette étude permettra d'avancer dans la compréhension bases moléculaires de ce syndrome microdélétionnel encore non expliquées à ce jour.

Pièce jointe : abstract HEY1 Assises 2022.docx

P152 : Expositions aux radiations ionisantes au thorax et risque de cancer du sein chez les femmes ayant une prédisposition héréditaire au cancer du sein inexpliquée par une mutation sur BRCA1 ou BRCA2

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Maximiliano Guerra (1, 2), Juliette Coignard (2), Séverine Eon-Marchais (2), Marie-Gabrielle Dondon (2), Dorothée Le Gal (2), Juana Beauvallet (2), Noura Mebirouk (2), Muriel Belotti (3), Olivier Caron (4), Marion Gauthier-Villars (3), Isabelle Coupier (5, 6), Bruno Buecher (3), Alain Lortholary (7), Jean-Pierre Fricker (8), Paul Gesta (9), Catherine Noguès (10), Laurence Faivre (11), Pascaline Berthet (12), Elisabeth Luporsi (13), Capucine Delnatte (14), Valérie Bonadona (15, 16), Christine Maugard (17), Pascal Pujol (5, 6), Christine Lasset (15, 16), Michel Longy (18), Yves-Jean Bignon (19), Claude Adenis-Lavignasse (20), Laurence Venat-Bouvet (21), Hélène Dreyfus (22, 23), Laurence Gladieff (24), Isabelle Mortemousque (25), Séverine Audebert-Bellanger (26), Florent Soubrier (27), Sophie Giraud (28), Sophie Lejeune-Dumoulin (29), Jean-Marc Limacher (30), Jean Chiesa (31), Anne Fajac (32), Anne Floquet (33), François Eisinger (10), Julie Tinat (34), Sandra Fert-Ferrer (35), Chrystelle Colas (3, 36), Thierry Frebourg (37), Francesca Damiola (38), Laure Barjhoux (39), Eve Cavaciuti (2), Sylvie Mazoyer (40), Anne Tardivon (41), Fabienne Lesueur (2), Dominique Stoppa-Lyonnet (42), Nadine Andrieu (2)

1. Department of Public Health, Faculty of Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brésil
2. Inserm, U900, Institut Curie, Mines ParisTech, Institut Curie, Paris, France
3. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France
4. Département de Médecine Oncologique, Gustave Roussy, Villejuif, France
5. Service de Génétique Médicale et Oncogénétique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier, Montpellier, France
6. INSERM 896, CRCM Val d'Aurelle, Montpellier, France
7. Service d'Oncologie Médicale, Centre Catherine de Sienne, Nantes, France
8. Unité d'Oncologie, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France
9. Service d'Oncogénétique Régional Poitou-Charentes, CH Georges Renon, Niort, France
10. Département d'Anticipation et de Suivi des Cancers, Oncogénétique Clinique, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
11. Service de Génétique Médicale, Oncogénétique, Hôpital d'Enfants, Centre Georges François Leclerc, Dijon, France
12. Unité de pathologie gynécologique, Centre François Baclesse, Caen, France
13. Service de Génétique UF4128, CHR Metz-Thionville, Hôpital de Mercy, Metz, France
14. Unité d'Oncogénétique, Centre René Gauducheau, Nantes Saint Herblain, France
15. Unité de Prévention et Epidémiologie Génétique, Centre Léon Bérard, Lyon, France
16. CNRS UMR 5558, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
17. Génétique Oncologique moléculaire, UF1422, Département d'Oncobiologie, LBBM, UF6948 Génétique Oncologique Clinique, Evaluation familiale et suivi, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
18. Unité d'Oncogénétique - Laboratoire de génétique moléculaire, Institut Bergonié, Bordeaux, France
19. UMR INSERM 1240, Département d'oncogénétique, Université Clermont Auvergne, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand, France
20. Service de génétique, Polyclinique de la Louvière (groupe Ramsay), Lille, France
21. Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Universitaire Dupuytren, Limoges, France
22. Département de Génétique, CHU de Grenoble, Hôpital Couple-Enfant, Grenoble, France
23. Oncogénétique, Clinique Sainte Catherine, Avignon, France
24. Service d'Oncologie Médicale, Institut Claudius Regaud, IUCT-OncoPole, Toulouse, France
25. Service de Génétique, Hôpital Bretonneau, Tours, France
26. Département de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHU Brest, Hôpital Morvan, Brest, France
27. ICAN - Institut de Cardiométabolisme et Nutrition (INSERM UMR S1166), AHP, Sorbonne Université, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
28. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier EST, Bron, France
29. Clinique de Génétique Médicale Guy Fontaine, CHU Lille, Lille, France
30. Service d'Onco-hématologie, Hôpital Pasteur, Colmar, France
31. Service d'Oncologie Médicale, CHRU Hôpital Caremeau, Nîmes, France
32. Service d'Oncogénétique, Hôpital Tenon, Paris, France
33. Oncologie Médicale, Institut Bergonié, Bordeaux, France
34. Service de génétique médicale, CHU De Bordeaux, Groupe Hospitalier Pellegrin, Bordeaux, France
35. Service d'Oncogénétique, Centre Hospitalier Métropole Savoie, Chambéry, France
36. Service de Génétique, Institut Curie, Hôpital René Huguenin, Saint-Cloud, France
37. Département de Génétique, Hôpital Universitaire de Rouen, Rouen, France
38. Département de Biopathologie, Centre Léon Bérard, Lyon, France
39. GCS AURAGEN, Plateforme de Génétique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France
40. Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Université Lyon 1, Université Saint Etienne, Lyon, France
41. Service de Radiologie, Institut Curie, Paris, France
42. Service de Génétique, Inserm U830, Université Paris-Descartes, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : cancer du sein, prédisposition héréditaire, radiations ionisantes, étude cas-témoins

Résumé :

L'exposition aux radiations ionisantes reçues au cours d'examens diagnostiques est un facteur de

risque de cancer du sein. Ce risque augmente avec l'augmentation des doses reçues à la poitrine et diminue quand l'âge aux expositions augmente. Cette association entre exposition aux radiations ionisantes et cancer du sein semble également varier en fonction de la présence ou non d'une prédisposition familiale au cancer du sein. En effet, une augmentation du risque associée aux radiographies pulmonaires a été montrée chez des femmes ayant une mutation sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (*BRCA1/2*) comparé aux non-porteuses. Très peu d'études sur l'effet de ces expositions chez les femmes ayant une prédisposition au cancer du sein et avec un test *BRCA1/2* négatif existent. L'effet des expositions aux radiations ionisantes dans un tel contexte est donc inconnu et son évaluation pourrait avoir un intérêt clinique.

Par conséquent, nous avons évalué l'effet de l'exposition aux radiations à faible dose chez des femmes non porteuses d'une mutation *BRCA1/2* de l'étude GENESIS. Nous avons également évalué si le fait de porter un variant rare, vraisemblablement délétère, dans un gène de la réparation de l'ADN autre que *BRCA1/2* modifiait l'effet de l'exposition aux radiations. Les femmes de GENESIS atteintes d'un cancer du sein ont été identifiées par les consultations d'oncogénétiques du Groupe Génétique et Cancer (Unicancer). Les témoins sont des amies ou des collègues des cas appariées sur l'année de naissance des cas à +/- 3 ans.

Nous avons comparé les radiations reçues à la poitrine de 1 552 cas de cancer du sein et 1 363 témoins. Les participantes à l'étude ont renseigné leurs antécédents d'expositions aux radiations dans un questionnaire détaillé standardisé. 74% d'entre elles ont été séquencées pour 113 gènes de la réparation de l'ADN. Des modèles de régression logistique et multinomiale ont été utilisés pour évaluer les associations avec le cancer du sein.

Avoir été exposée aux radiations ionisantes au thorax multiplie par deux le risque de cancer du sein (odds ratios (OR):2,05; 95%IC:1,55-2,73), avec une augmentation du risque de 3% par exposition (OR:1,03; 95%IC:1,01-1,04). Avoir 20 ans ou moins lors de la première exposition ou avoir été exposée avant la première grossesse menée à terme ne semble pas modifier ce risque. Etre née après 1960 (OR:2,54; 95%IC:1,63-3,98) ou être porteuse d'un variant rare dans un des gènes de la réparation de l'ADN (OR:3,31; 95%IC:2,14-5,12) modifie l'effet de l'exposition aux radiations ($P_{\text{hétérogénéité}}=0,024$ et 0,0038 respectivement). Le risque associé à ces expositions est multiplié par environ 5 chez les femmes porteuses de 3 variants ou plus (OR:4,61; 95%IC:2,34-9,08) comparé aux non porteuses.

Ces résultats suggèrent que les techniques d'imagerie par rayonnements ionisants devraient être évitées autant que possible chez les femmes à haut risque de cancer du sein testées négatives pour une mutation *BRCA1/2*.

P154 : Méthylation de l'ADN dans le syndrome de délétion 22q11.2 et risque de développer une schizophrénie

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Chuan JIAO (1), Fanny Demars (2), Qin He (2), Oussama Kebir (2), Anushree Tripathi (2), Hugo Turbé (3), Caroline Demily (3), Marie-Odile Krebs (2), Thérèse Jay (2), Boris Chaumatte (2, 4)

1. , Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris 14th arrondissement, France
2. , Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris, France
3. , GénoPsy Centre Hospitalier Le Vinatier, Lyon; France, Lyon, France
4. , Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, Canada

Mots clefs : délétion 22q11.2, schizophrénie, stress, méthylation de l'ADN

Résumé :

Le syndrome de délétion 22q11.2 (22q11DS) est une maladie génétique rare associée à une grande variabilité de symptômes. L'apparition d'un trouble du spectre de la schizophrénie à l'adolescence ou chez le jeune adulte est environ 25 fois plus élevée chez les personnes avec 22q11DS par rapport à la population générale. Les causes de l'apparition de ce trouble ne sont pas encore comprises. Des facteurs environnementaux tels que le stress peuvent modifier l'épigénome et pourraient précipiter l'entrée dans la psychose chez les individus à risque. Nous avons donc comparé la méthylation de l'ADN dans des échantillons de sang de 9 patients atteints de 22q11DS et affectés par la schizophrénie, avec celle de 5 patients atteints de 22q11DS sans schizophrénie. Le séquençage de la méthylation de l'ADN par RRBS a couvert six millions de CpGs à travers le génome. Un total de 4 187 CpGs différenciellement méthylés était significatif, correspondant à 3 265 gènes. Ces gènes sont connus pour être fortement exprimés dans le cerveau et une analyse d'enrichissement de leur présence dans les GWAS sur la schizophrénie a montré un enrichissement significatif (p ajusté=9,64e-07). Ces gènes sont notamment impliqués dans les voies de signalisation associées avec l'interaction ligand-récepteur neuroactif, le calcium et l'adhésion focale. Nous avons ensuite analysée la méthylation de l'ADN par RRBS dans le cortex préfrontal de souris afin d'étudier un modèle Gène x Environnement. Quatre groupes ont été constitués : souris de type sauvage (WT), souris portant un facteur de risque génétique homologue à la délétion 22q11.2 de l'homme Df(h22q11)/+ (G), souris WT exposées à un stress aigu (E), et souris G exposées au stress (GxE). Une analyse d'enrichissement des gènes différenciellement méthylés entre ces animaux a montré leur enrichissement significatif dans le GWAS associée à la schizophrénie. Selon la condition, ces gènes étaient également enrichis parmi les gènes impliqués dans le syndrome de délétion 22q11.2, étaient fortement exprimés dans le cerveau et enrichis dans les neurones. Les voies biologiques associées à ces gènes les plus significatives étaient MAPK, le calcium et le guidage axonal. Cette approche translationnelle nous a permis d'identifier des modifications méthylomiques qui pourraient être associées à la pénétrance variable de la schizophrénie chez les patients atteints de 22q11DS. S'ils sont reproduits, ces résultats pourraient permettre le développement de biomarqueurs prédictifs ou d'aide au diagnostic pour une prise en charge précoce. Ils pourraient aussi servir de cibles thérapeutiques médicamenteuses.

Pièce jointe : 22q11DS abstract-chuan jiao et al.docx

P155 : De l'intérêt d'un panel de référence de séquences ancré sur le territoire pour imputer les génotypes à partir de données de puces de SNPs

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anthony Francis Herzig (1), Lourdes Velo-Suárez (1, 2), Christian Dina (3), Richard Redon (3), Jean-François Deleuze (4, 5), Consortium FrEx (1), Consortium FranceGenRef (5), Emmanuelle Génin (1, 2)

1. Inserm, Univ Brest, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200, Brest, France

2. CHRU, F-29200, Brest, France

3. Unité de recherche de l'Institut du thorax UMR1087-UMR629, Université de Nantes, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale : U1087, Centre National de la Recherche Scientifique : UMR6291, Nantes, France

4. Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de Biologie François Jacob, CEA, Université Paris-Saclay, F-91057, Evry, France

5. LABEX GENMED, Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Evry, France

Mots clefs : phasage, imputation, séquençage, panel des haplotypes de références, diversité génétique, génétique des populations

Résumé :

Imputation of missing genotypes is widely performed to enrich datasets of genotyped individuals. For this practice, advances in software capabilities have been rapid, enormous haplotype reference panels have been assembled, and dedicated computation servers have been created. It has been widely shown that the panel of reference haplotypes must be appropriately chosen for the target individuals whose genotypes are to be imputed.

France has a population with extensive internal fine-structure; and while public reference panels contain an abundance of European genomes, few are French. A reference panel of French genomes would intuitively be expected to improve the accuracy of imputation. To demonstrate this, we imputed 550 French individuals who have both array and whole-exome sequencing data from six different regions in France, using either the University of Michigan imputation server with the Haplotype Reference Consortium (HRC) panel, or in-house imputation using a panel of 850 whole-genome sequenced French individuals.

With approximate geo-localization of both our target and reference panel individuals we are able to pinpoint the relevance of the proposed French reference panel for different groups of target individuals. This helped to illustrate the different scenarios where this population-specific imputation would be preferred over server-based imputation or vice-versa. Furthermore, this highlighted the importance of future sequencing projects in France in order to fully capture the entire genetic diversity of the population.

Previous studies have shown the benefits of combining cosmopolitan public reference panels with population specific panels. Getting the best out of both resources is unfortunately impractical. This is because the largest public panels are only accessible through external servers; limiting possibilities for the amalgamation of data. We put forward a pragmatic solution where server-based and population specific (performed in-house) imputation outcomes can be combined based on comparing posterior genotype probabilities. Using this technique to combine the strengths of our whole-genome sequenced French individuals with the resource of the HRC provided a significant improvement in imputation accuracy compared to that which would have otherwise been attainable.

P156 : RAVAQ, un pipeline complet pour les analyses d'association avec variants rares : du contrôle de qualité aux résultats d'association

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Gaelle Marenne (1), Thomas E Ludwig (1, 2), Ozvan Bocher (1), Anthony F Herzig (1), Chaker Aloui (3), Elisabeth Tournier-Lasserre (3, 4), Emmanuelle Génin (1, 2)

1. , Inserm, Univ Brest, EFS, UMR 1078, GGB, Brest, France

2. , CHU Brest, Brest, France

3. , Université de Paris, NeuroDiderot, Inserm UMR 1141, Paris, France

4. AP-HP, Service de Génétique Moléculaire Neurovasculaire, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

Mots clefs : Test association avec variants rares, Données de séquençage, Contrôle de qualité, Développement méthodologique, Free open-source package

Résumé :

Les technologies de séquençage nouvelle génération ont ouvert la possibilité de séquencer de grands échantillons de malades et de tester l'association avec des variants rares. Pour ce faire, les données de séquence des malades sont comparées à des données obtenues sur des témoins qui peuvent être séquencés spécifiquement pour l'étude ou, pour limiter les coûts, extraites de panels de témoins partagés comme le panel d'exomes FREX. Les données de séquence de ces panels de témoins peuvent avoir été générées sur des plateformes de séquençage différentes de celles utilisées pour séquencer les malades et se pose alors un problème de comparabilité des données et la possibilité de biais dans les analyses. Pour limiter ces biais et éviter de détecter de faux signaux d'association, des contrôles de qualité rigoureux sont nécessaires.

Nous proposons un pipeline complet en 5 étapes, RAVAQ, qui a) effectue un contrôle de qualité spécifique en 3 étapes tenant compte du statut cas-témoin pour assurer la comparabilité des données, b) sélectionne les variants pour les tests d'association selon la stratégie définie par l'utilisateur, et c) effectue les tests d'association avec variants rares par région génomique. Le pipeline RAVAQ est intégré dans un package R. Il est convivial et flexible dans ses arguments pour s'adapter à la spécificité de chaque projet de recherche. Nous montrons par des exemples sur des données réelles comment RAVAQ améliore les tests d'association avec variants rares. Le contrôle de qualité par défaut de RAVAQ est meilleur que la méthode VQSR (Variant Quality Score Recalibration) largement utilisée pour identifier des données de bonne qualité et aboutit à un test d'association mieux contrôlé, éliminant l'inflation due aux faux signaux d'association. Dans l'étape de contrôle de qualité des échantillons, RAVAQ intègre une méthode de détection des échantillons contaminés. Sur des données réelles, nous montrons que cette méthode est comparable à la méthode standard actuellement utilisée. Le package R RAVAQ est open source et disponible gratuitement sur <http://gitlab.com/gmarenne/ravaq>. La documentation du package est détaillée avec une vignette-tutoriel et deux scripts R qui peuvent être testés sur un vcf exemple inclus dans RAVAQ.

Pièce jointe : Abstract_AssisesGenetique2022_v3.docx

P158 : Estimation des matrices d'apparentement et de fraternité sur données de séquençage à faible profondeur

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anthony Francis Herzig (1), Marina Ciullo (2), Anne-Louise Leutenegger (3), Hervé Perdry (4)

1. Inserm, Univ Brest, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200, Brest, France
2. Institute of Genetics and Biophysics , A. Buzzati-Traverso - CNR, Naples, Italie
3. Inserm, Université Paris-Diderot, UMR1141, NeuroDiderot, Paris, France
4. Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, Inserm, CESP, Villejuif, France

Mots clefs : Kinship, fraternity, low depth, genome sequencing, R-package

Résumé :

Même en l'absence d'informations de nature généalogique, les données génomiques peuvent être utilisées pour estimer les coefficients d'apparentement et de fraternité — la probabilité de partager deux allèles héritées d'un ancêtre commun — de deux individus. Les matrices qui contiennent les valeurs de ces coefficients pour toutes les paires d'individus d'un échantillon sont appelées, respectivement, matrices d'apparentement et de fraternité. Une grande variété de méthodes ont été proposées pour leur estimation ; elles peuvent être calculée également pour des individus considérés comme non apparentés. Elles sont utiles dans un grand éventail de situation, par exemple pour l'estimation de l'héritabilité (additive et de dominance) ou pour la prise en compte d'une structure de population dans les analyses d'association avec le génome entier.

La méthode d'estimation la plus simple qui a été proposée pour des données génétiques, dite « méthode des moments », peut-être facilement transposée au cas de données de séquence ; cependant, pour des données de séquences peu profondes (inférieure à 10x) elle produit des estimateurs biaisés. Nous proposons ici une méthode simple et robuste pour estimer et compenser le biais de ces estimateurs.

Les propriétés de la méthode sont illustrées sur des données simulées à partir des données généalogiques de la population isolée du Cilento (Italie), ce qui permet d'obtenir un échantillon d'individus avec un large éventail de coefficients d'apparentement et de fraternité connus. Notre méthode est plus rapide que les logiciels existants pour l'estimation de l'apparentement sur des données de séquence peu profondes, et d'une précision comparable. De plus les méthodes existantes nécessitent l'application de logiciels tiers, ou reposent sur des modèles statistiques qui pourraient ne pas toujours être pertinents. En revanche, notre package R LoKi, disponible sur github à l'adresse <http://github.com/genostats/LoKi/>, est autonome et sa flexibilité lui permet de traiter des données de faible profondeur issues de scénarios divers.

P159 : Estimation non biaisée de l'héritabilité d'un trait binaire à partir d'une étude cas/témoins

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Catherine Schramm (1), Simon Chenu (1), Céline Bellenguez (2), Benjamin Grenier-Boley (2), Jean-François Deleuze (3), Jean-Charles Lambert (2), Gaël Nicolas (1), Hervé Perdry (4), Camille Charbonnier (1)

1. Department of Genetics and CNRMAJ, Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, CHU Rouen, Rouen, France

2. RID-Age, Univ Lille, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, Lille, France

3. CEA, Université Paris-Saclay, CEA, Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Evry, France

4. CESP, Inserm, U1018, UFR Médecine, Univ Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

Mots clefs : Héritabilité, REML, Rééchantillonnage, Maladie d'Alzheimer

Résumé :

L'héritabilité h^2 quantifie la proportion de variance d'un phénotype expliquée par les variations génétiques entre les individus. Plusieurs méthodes ont été proposées pour estimer h^2 dans le contexte des études d'association pangénomique de type cas/témoins, chacune souffrant de biais potentiels. L'une des méthodes les plus populaires (GCTA, Yang et coll, 2011) est basée sur le modèle linéaire mixte où la contribution des variants communs est estimée à partir de la méthode du maximum de vraisemblance restreint (REML). Développée dans un premier temps pour l'étude des traits phénotypiques quantitatifs, elle a été étendue aux traits binaires grâce au modèle de la liabilité. Cependant, dans le cas d'un trait binaire, il a été montré que la méthode REML fournissait une estimation biaisée de h^2 dès lors que la proportion K_e de cas dans l'échantillon était différente de la proportion K de cas dans la population (Golan et coll, 2014). Ces derniers ont suggéré que cette différence induit une corrélation artéfactuelle entre la composante génétique et la composante résiduelle (GxE) du modèle qui engendre alors ledit biais.

Nous avons étudié ce biais dans une étude de simulation. Nous avons pour cela simulé un échantillon cas-témoins à partir du modèle de la liabilité sous l'hypothèse que chaque variant commun contribue en moyenne de façon équivalente et additive au phénotype binaire et que donc h^2 est constante à travers le génome. Nous avons montré qu'à K fixé, la corrélation GxE est une fonction parabolique de K_e qui s'annule en deux points : $K_{e1} = K$ et $K_{e2} = K + (1-K) \sqrt{2\pi} K t \exp(t^2/2)$ où t est le seuil de la liabilité qui sépare les cas des témoins ; la valeur de t se calcule à partir de K .

À partir de cette constatation, nous proposons d'associer la méthode REML à un rééchantillonnage bien choisi, consistant à calculer h^2 à partir d'un sous-échantillon respectant une proportion de cas, soit égale à K_{e1} (sous-échantillonnage des cas), soit égale à K_{e2} (sous-échantillonnage des témoins). La répétition de l'étape de sous-échantillonnage permet d'obtenir une estimation non biaisée et précise de h^2 .

Nous avons évalué les performances de cette méthode dans une étude de simulation avec et sans structure de population et comparé notre méthode aux méthodes GCTA et PCGC (Golan et coll, 2014). Nous montrons que notre méthode permet d'obtenir un estimateur sans biais de h^2 quelle que soit la structure de la population étudiée. Nous appliquons cette méthode à l'estimation de l'héritabilité de la maladie d'Alzheimer, et en particulier de la maladie d'Alzheimer à début précoce, sur des données cas/témoins issues du large consortium européen EADB.

Pièce jointe : Schramm_et_al_heritability.docx

P160 : L'acide ascorbique est un facteur essentiel pour préserver le profil de méthylation des régions soumises à empreinte dans les cellules souches pluripotentes induites humaines.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Aurélié PHAM (1), Céline SELENOU (1), Vincent FONTAINE (2), Sybille MARTEAU (2), Frédéric BRIOUDE (3), Delphine MITANCHEZ (1), Eloise GIABICANI (1), Laurent DAVID (4), Marie-Laure SOBRIER (1), Irène NETCHINE (1)

1. Sorbonne Université, Inserm UMRS_938, Centre de Recherche Saint-Antoine, PARIS, France
2. Plateforme iPS IPSICAN, ICAN/UMR1166, PARIS, France
3. Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, Hôpital Trousseau, PARIS, France
4. UMR 1064, Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, Nantes, France

Mots clefs : Cellules souches pluripotentes induites, maladies de l'empreinte, Empreinte parentale, Méthylation, Syndrome de Silver-Russell, Syndrome de Temple, différenciation chondrogénique

Résumé :

L'empreinte parentale est un mécanisme épigénétique conduisant à l'expression monoallélique d'un sous-ensemble de gènes en fonction de leur origine parentale. Les pathologies de l'empreinte (ID), causés par des perturbations des gènes soumis à empreinte, sont un ensemble de maladies congénitales rares affectant principalement la croissance et le métabolisme. A ce jour, il n'existe pas de modèle probant pour étudier la physiopathologie des ID ou pour tester des stratégies thérapeutiques. Les cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSCs) sont un modèle cellulaire prometteur pour modéliser les maladies humaines et les pathologies génétiques complexes. Cependant, une hyperméthylation de la région de contrôle de l'empreinte (ICR) peut apparaître au cours du processus de reprogrammation et de la culture ultérieure des iPSC. Par conséquent, nous avons testé différentes conditions de reprogrammation et de culture d'iPSC avec une analyse approfondie de la méthylation au niveau des ICR dans les iPSC afin de développer un modèle cellulaire pouvant être utilisé pour l'étude des ID.

Les niveaux de méthylation ont été déterminés à huit loci soumis à empreinte dans les iPSC à différents passages de la culture cellulaire et au cours de la différenciation chondrogénique. Des niveaux de méthylation anormaux ont été trouvés, avec une hyperméthylation en 11p15 H19/IGF2:IG-DMR (ICR1) et en 14q32 MEG3/DLK1:IG-DMR, indépendamment de la méthode de reprogrammation et des cellules d'origine utilisées. Ces hyperméthylations en 11p15 et en 14q32 ont conduit à une perte de l'empreinte parentale (LOI), avec une expression biallélique des gènes *IGF2* et *DLK1* soumis à empreinte, respectivement. L'ajout d'acide ascorbique (50 µg/mL) dans le milieu de culture a empêché l'hyperméthylation des loci H19/IGF2:IG-DMR (ICR1) et 14q32 MEG3/DLK1:IG-DMR.

Avec une analyse approfondie et quantitative des niveaux de méthylation des ICR dans les iPSC, nous avons trouvé une hyperméthylation de certains ICR dans les iPSC humains, en particulier les ICR méthylés paternellement, et la LOI subséquente de certains gènes soumis à empreinte. L'ajout d'acide ascorbique dans le milieu de culture a empêché l'hyperméthylation des ICR dans les iPSC. Comme une méthylation équilibrée est maintenue pendant la reprogrammation et la culture des iPSC en présence d'acide ascorbique, les iPSC humaines peuvent être utilisées comme modèle cellulaire pour étudier la physiopathologie des ID et pour tester des thérapies dans les cellules d'intérêt.

Pièce jointe : Abstract iPSC français.docx

P161 : Fibrose pulmonaire idiopathique : entre instabilité télomérique et déficit de réparation

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Radhia M'kacher (1), Madeleine Jaillet (2), Eric Jeandidier (3), Eirini Vasarmidi (2), Arnaud Mailleux (2), Bruno Colicchio (4), Caroline Kannengiesser (2, 5), Alain Dieterlen (4), Philippe Voisin (6), Patrice Carde (7), Bruno Crestani (2, 8)

1. , Cell Environment, Évry-Courcouronnes, France
2. INSERM, Unité 1152, , Université de Paris , Paris, France
3. Laboratoire de Génétique, Groupe hospitalier de la région de Mulhouse Sud-Alsace, Mulhouse, France
4. IRIMAS, Institut de recherche en informatique, mathématiques, automatique et signal, Université de Mulhouse, Mulhouse, France
5. Laboratoire de Génétique, APHP, Hôpital Bichat, Paris, France
6. Cell Environment DNA damage R&D, Genopole, Ervy, France
7. Service d'hématologie, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France
8. Service de Pneumologie A, DHU FIRE, APHP, Hôpital Bichat, Paris, France

Mots clefs : Fibrose pulmonaire idiopathique, télomère, TRT, TRL1, instabilité chromosomique, déficit de réparation

Résumé :

Abstract

Les fibroses pulmonaires idiopathiques (FPI) familiales ont été associées environ 30% des cas à des mutations germinales dans les gènes liés aux télomères (TRG). Dans cette étude, nous avons étudié la taille et la stabilité des télomères, l'intégrité des chromosomes et la réponse à l'exposition à un stress génotoxique tel que l'irradiation dans des fibroblastes pulmonaires primaires de patients atteints de FPI associées (FPI-TRG) ou non à une mutation d'un TRG.

Matériels et méthodes :

Treize patients atteints de FPI, dont 7 patients porteurs d'un variant pathogène de TRG (*TERT* et *RTL1*), et 7 témoins ont été introduits dans cette étude.

La quantification de la taille des télomères et les aberrations télomériques ont été analysées par Aging kit. L'instabilité chromosomique a été étudiée après marquage des télomères et des centromères suivi par la technique de M-FISH. L'expression des protéines 53BP1, gH2AX et pATM ont été dénombrées par immunofluorescence avant et après irradiation in vitro.

Résultats :

La détection automatisée à haut débit des signaux télomériques a mis en évidence une intensité de signal plus faible dans les fibroblastes pulmonaires des patients atteints de FPI, suggérant un raccourcissement des télomères dans ces cellules. L'analyse des aberrations télomériques (pertes et délétions) a montré une fréquence significativement plus importante chez les patients FPI par rapport au contrôle et en particulier chez les FPI-TRG montrant une instabilité des télomères chez ces patients. Des chromosomes dicentriques, marqueur d'instabilité chromosomique, ont été trouvés chez tous les patients FPI-TRG. Une accumulation spontanée des dommages de l'ADN (foyers spontanés de 53BP1 et gH2AX) a été détectée dans la majorité des cellules des FPI. Une sensibilité plus élevée aux rayonnements avec un retard systématique dans l'activation de la protéine ATM, nécessaire à la reconnaissance complète du DSB, était associée à la persistance d'un taux élevé de foyers gH2AX et 53BP1 après irradiation.

Conclusion :

Les fibroblastes issus de FPI présentent une instabilité télomérique et chromosomique avec un déficit de réparation des cassures double brin, instabilité qui pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie.

Pièce jointe : Abstract Assises de génétique04-10-21.docx

P162 : « Indétermination de sexe à la naissance : enjeux psychologique et éthiques ».

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Eva TOUSSAINT (1)

1. génétique médicale, chu Pellegrin, Bordeaux, France

Mots clefs : indetermination sexuelle, psychologie, ethique

Résumé :

Nous aborderons dans cette présentation, les enjeux psychologiques et éthiques de l'indétermination de sexe à la naissance.

L'essentiel de notre réflexion sera autour de l'identité : Comment (ade)venir au monde quand on ne peut pas être pensé, nommé, prénommer ? Qu'est-ce qui détermine notre identité ? ou l'identité est-elle possible sans être sexuée ? cela nous amenera à discuter de la normalité, de l'anormalité et du pathologique. Nous aborderons enfin la notion d'autonomie avec la question du consentement libre et éclairé. Quel consentement est-il possible d'obtenir ? Celui des parents pris dans la déflagration de la découverte et l'annonce de l'intersexualité à la naissance ? Celle du bébé, futur enfant, adolescent, adulte ?

P163 : Projet IGPrare : Face aux enjeux médicaux et éthiques universels liés à l'information génétique des apparentés dans le cadre des maladies rares, faire émerger des solutions par une stratégie de recherche synergique entre approches nationale et européenne.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marion GOTTRAU (1, 2), Virginie BROS-FACER (2), François FAURISSON (3, 4), François HOUYEZ (2), Annagrazia ALTAVILLA (5), Marion MATHIEU (3, 6)

1. ADES-Anthropologie bio-culturelle, Droit, Ethique et Santé UMR7268-Aix Marseille Université, Aix-Marseille Université, Marseille, France
2. Eurordis, Plateforme Maladies Rares, Eurordis, Paris, France
3. Tous Chercheurs, Inmed, Tous Chercheurs, Marseille, France
4. Association CMT France, Association CMT France, Saint-Alban, France
5. Espace de Réflexion Ethique PACA-Corse, AP-HM Hôpital Timone adultes, Marseille, France
6. ADES-Anthropologie bio-culturelle, Droit, Ethique et Santé UMR7268-Aix-Marseille Université CNRS EFS, Aix-Marseille Université CNRS EFS, Marseille, France

Mots clefs : maladies génétiques, maladies rares, information médicale aux apparentés, qualité de vie, éthique, associations de malades, transversalité, Europe

Résumé :

L'annonce d'un diagnostic de maladie génétique à un patient implique souvent pour lui la nécessité morale, voire légale, d'en informer sa parentèle à risque. L'objectif de cette Information Génétique de la Parentèle (IGP) est i) de permettre une prise en charge plus précoce des apparentés malades en limitant l'errance diagnostique, ii) de mettre en place des mesures préventives en informant les futurs parents.

Les enjeux médicaux et éthiques entourant l'IGP en font une problématique universelle, à laquelle les pays ont répondu différemment pour des raisons culturelles, de pratique médicale, d'organisation du système de santé et de cadre légal.

En France la réglementation encadre de manière très stricte l'IGP, qui est légalement obligatoire depuis 2011. A partir d'une situation décrite comme particulièrement difficile par certains patients et associations de malades, est né *IGPrare*, une recherche collaborative et transversale fondée sur l'expérience de malades ayant dû informer leurs apparentés (soutenue par l'Agence de Biomédecine). L'objectif est de comprendre les mécanismes en jeu lors de l'IGP et de proposer des améliorations concrètes.

En synergie avec cette étude de la situation française, il nous a paru nécessaire de documenter à l'échelle européenne les difficultés rencontrées, mais aussi de mettre en lumière la diversité des solutions médicales, réglementaires ou associatives mises en place pour y répondre.

Favoriser l'échange de solutions originales entre pays européens afin de niveler par le haut les pratiques médicales est d'ailleurs au cœur de l'activité d'*Eurordis*, la fédération européenne d'associations de maladies rares, dont 80% sont génétiques. Partenaire naturel d'un tel projet, *Eurordis* y apporte ses compétences, sa légitimité et ses ressources logistiques, depuis l'élaboration et la diffusion du questionnaire au travers de son réseau, jusqu'au partage des résultats européens et français.

Nous focalisons nos recherches sur une dizaine de maladies dans six pays d'Europe, pour lesquels nous documentons le cadre légal, les modalités pratiques de réalisation de l'IGP et les expériences des patients auprès d'une cinquantaine d'associations.

Les volets français et européen ont été élaborés de façon à pouvoir se dérouler en parallèle et alimenter mutuellement leurs réflexions. Ainsi les solutions européennes viendront enrichir les débats autour de l'optimisation de l'IGP en France, réciproquement les associations européennes pourront partager les informations collectivement produites et se saisir des mécanismes déterminants de l'issue du volet français.

Par son approche multi-maladie et européenne, *IGPrare* propose une analyse approfondie des mécanismes qui sous-tendent l'efficacité et l'acceptabilité de l'IGP en y intégrant notamment les paramètres culturels et législatifs influençant l'issue de cette démarche. A terme, l'objectif est de favoriser les solutions qui garantissent une meilleure qualité de vie et de prise en charge médicale.

Pièce jointe : AbstractIGPrareEurope-vf.docx

P164 : Description du phénotype développemental, cognitif et socio-adaptatif des enfants porteurs du Syndrome de Rubinstein-Taybi

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

emmanuelle taupiac (1), Didier Lacombe (2), Eric Thiébaud (3), Grégory Michel (4), Jean-Louis Adrien (5)

1. Génétique médicale, CHU PELLEGRIN, BORDEAUX Cedex, France
2. Génétique médicale, CHU PELLEGRIN, BORDEAUX, France
3. Campus Lettres et Sciences Humaines, Université de Lorraine, Nancy , France
4. Institut de Sciences Criminelles et de la Justice (ISCJ), Département Droit et Transformations Sociales (DETS), Université de Bordeaux, BORDEAUX, France
5. Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé (UR 4057) , Institut de Psychologie de l'Université de Paris, jean-louis.adrien@parisdescartes.fr, France

Mots clefs : Syndrome de Rubinstein-Taybi, Trisomie21, Profil developpemental

Résumé :

Le Syndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) est une anomalie génétique caractérisée par des particularités physiques, avec un faciès particulier, une microcéphalie, des pouces et orteils larges. Le gène CREBBP est impliqué dans le déterminisme du SRT sur le chromosome 16p13.3 (Lacombe et al. 1992, Roelfsema et al. 2005). Il existe une hétérogénéité génétique avec un deuxième gène impliqué (EP300).

Le phénotype cognitif des enfants SRT se distingue par un handicap intellectuel avec un QI moyen de 51, des limitations du langage expressif, des difficultés de planification des actes moteurs et des anomalies de la mémoire visuo-spatiale.

Alors que les recherches de ces dix dernières années suggèrent un ensemble de particularités comportementales, sociales (Galera et al, 2009) et motrices (Cazalets et al, 2017) caractéristiques du phénotype comportemental des enfants SRT, aucune étude ne s'est vraiment intéressée au profil des développements psychomoteur, cognitif et socio-émotionnel, psychoéducatif et adaptatif.

Tout récemment, nous avons identifié sur un groupe de 23 enfants avec SRT et DI sévère, un profil cognitif et socio-émotionnel caractérisé par des déficits du développement du jeu symbolique, du langage expressif et de l'imitation vocale et de bonnes capacités de communication sociale et émotionnelle (Taupiac et al, 2020), qui, ces dernières les distinguent très clairement des enfants ayant un trouble du spectre de l'autisme (Adrien et al, 2021)

L'objectif de cette nouvelle étude est d'identifier la spécificité du phénotype développemental d'enfants avec SRT en le comparant à celui d'enfants ayant une Trisomie 21.

Dans cette étude, le développement cognitif, socio-émotionnel et adaptatif de 72 enfants avec SRT et de 68 enfants avec TR21 (âges réels : entre 3 ans et 10 ans) appariés en âge de développement (entre 16 et 30 mois) a été évalué à l'aide, du Brunet-Lézine Révisé (ECPA 2001), de la BECS (Adrien, 2007), du PEP-3 (Lansing et al, 2010) et de la Vineland II (Sparrow et al, 2015). Les comparaisons intergroupes et intragroupes sont réalisées à l'aide de tests non paramétriques.

Cette étude montre qu'il existe un profil développemental caractéristique des enfants SRT. Les enfants du groupe SRT ont un meilleur développement pour les fonctions « attention conjointe » et « expression émotionnelle » que ceux du groupe de Trisomie 21. Les enfants du groupe TR21 ont un meilleur développement psychoéducatif global que ceux du groupe de SRT, notamment dans le secteur de la cognition préverbale et la motricité fine. Les enfants du groupe TR21 ont un meilleur comportement adaptatif que ceux du groupe SRT, notamment dans les domaines de l'autonomie domestique et les capacités adaptatives.

Ces observations vont permettre aux familles et aux professionnels d'avoir une meilleure connaissance des caractéristiques du développement psychologique et socio-adaptatif des enfants avec SRT pour envisager des modalités d'intervention psycho-éducative plus adaptées.

P165 : Test génétique prédictif dans les maladies cardiaques héréditaires : étude de l'influence de l'organisation des consultations sur l'impact psycho-social du résultat génétique (Etude PREDICT).

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Céline BORDET (1), Sophie TEZENAS DU MONTCEL (2), Estelle GANDJBAKHCH (3, 4), Carole MAUPAIN (3), Bertrand ISIDOR (5), Aurelien PALMYRE (6), Alexandre MOERMAN (7), Annick TOUTAIN (8), Linda AKLOUL (9), Anne Claire BREHIN (10), Caroline SAWKA (11), Caroline ROORYCK THAMBO (12), Elise SCHAEFER (13), Karine NGUYEN (14), Delphine DUPIN DEGUINE (15), Cecile ROUZIER (16), Gipsy BILLY (17), Krystelle SENE (18), Isabelle DENJOY (19), Bruno LEHEUP (20), Marc PLANES (21), Jean Michael MAZZELLA (22), Claire Cecile MICHON (23), Marie lise BABONNEAU (23), Angelique CURJOL (1), Stephanie STARACI (1), Amine BEKHECHI (23), Rafik MANSOURI (1), Jean François PRUNY (24, 19), Véronique FRESSART (25), Flavie ADER (25, 26), Pascale RICHARD (25, 2), Marcela GARGIULO (27, 28), Philippe CHARRON (1, 27)

1. Referral Center for hereditary heart disease, Department of Genetics, APHP - Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France
2. Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, APHP - Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France
3. Referral Center for hereditary heart disease, Department of Genetics and department of cardiology, APHP - Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France
4. department of cardiologyINSERM, UMRS 1166 and ICAN Institute for Cardiometabolism and Nutrition, Sorbonne Université, Paris, France
5. Department of Genetics, Nantes University Hospital, Nantes, France
6. Department of Genetics, APHP- Ambroise Paré University Hospital, Boulogne Billancourt, France
7. Department of Genetics, Lille University Hospital, Jeanne de Flandre Hospital, Lille, France
8. Department of Medical Genetics, Tours University Hospital, Tours, France
9. Department of Medical Genetics, Rennes University Hospital, Rennes, France
10. Normandie University, UNIROUEN, Inserm U1245 and Rouen University Hospital, Department of Genetics and Reference Center for Developmental Disorders, Normandy Center for Genomic and Personalized Medicine, Rouen, France
11. Medical Genetics Unit, FHU TRANSLAD and GIMI Institute, Dijon University Hospital, Dijon, France
12. Department of Medical Genetics, CHU Bordeaux, , Bordeaux, France
13. Department of Genetics, Strasbourg University Hospital, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France
14. Department of Medical Genetics, APHM, Timone Hospital, Marseille Medical Genetics, Aix Marseille University, Marseille, France
15. Department of Medical Genetics, Toulouse University Hospital, Toulouse, France
16. Department of Medical Genetics, Université Côte d'Azur, CHU, Inserm, CNRS, IRCAN, Nice, France
17. Department of Medical Genetics, Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, France
18. Department of Medical Genetics, University Hospital, Guadeloupe University Hospital, Guadeloupe, France
19. Department of cardiology, Bichat Hospital, Paris, France
20. Department of Medical Genetics, Nancy University Hospital, Nancy, France
21. Department of Medical Genetics, University Hospital Morvan, Brest, France
22. Department of Medical Genetics, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
23. Filière nationale de santé CARDIOGEN, APHP - Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France
24. Department of Medical Genetics, APHP - Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France
25. UF Molecular Cardiogenetics and Myogenetics, APHP - Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France
26. Faculté de Pharmacie Paris Descartes, Département 3, Faculté de Pharmacie Paris Descartes, Département 3, Paris, France
27. Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, AP-HP, APHP - Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France
28. Institut of Myologie, APHP - Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

Mots clefs : Maladies cardiaques héréditaires, test génétique prédictif, impact psychologique, anxiété, organisation, délai de réflexion.

Résumé :

Les maladies cardiaques héréditaires exposent à un risque de mort subite et/ou d'insuffisance cardiaque. Elles ont habituellement une transmission autosomique dominante avec une expression cardiaque retardée à l'âge adulte. L'impact psycho-social du test génétique prédictif (TGP) chez les apparentés est cependant mal connu. L'étude PREDICT vise à étudier cet impact psycho-social et les résultats initiaux ont été rapportés (*Bordet et al.2020, PMID: 32384747*). L'impact de l'organisation des consultations (constitution des équipes, délai de réflexion avant le prélèvement) n'a pas encore été étudié.

L'objectif de ce travail est de recenser les modalités d'organisation en France des consultations de TGP pour une maladie cardiaque héréditaire, et d'évaluer l'influence de cette organisation sur l'impact psycho-social de la révélation du statut génétique.

Il s'agit d'une étude multicentrique (20 centres). L'avis et le vécu des consultants ont été recueillis via des auto-questionnaires (échelle d'anxiété STAI, impact d'évènement IES, impact sur le changement de vie). Dans l'étude prospective (PRO), 3 auto-questionnaires ont été remplis à différents moments de la démarche et dans l'étude rétrospective (RETRO) 1 seul à distance du rendu de résultat.

Au total, 517 consultants majeurs (42.3±16.7 ans, 60.6% femmes) ont été inclus (PRO : N=264 ; RETRO : N=253). Les consultants ont bénéficié d'une consultation pluridisciplinaire dans 83.6% (PRO) et 73.0% (RETRO) des cas. Une majorité des consultants a bénéficié d'une consultation avec une psychologue (PRO : 89.6%, RETRO : 68.1%). La majorité des consultants juge le fait de rencontrer différents intervenants comme « nécessaire » ou « plutôt utile » (PRO : 87.3%, RETRO : 87.8%). Néanmoins le fait de bénéficier d'une consultation pluridisciplinaire n'est pas associé de façon significative à une diminution de l'anxiété ni à une différence du score de l'IES ou des changements de vie. Lorsqu'ils en avaient le

choix, seul 8.5% des consultants ont pris un délai de réflexion avant le TGP (PRO). Parmi ceux n'ayant pas pris de délai de réflexion, seul 1.7% estiment à posteriori qu'il aurait été utile (PRO). Parmi ceux ayant pris un délai de réflexion, 50.0% estiment que cela a été utile (PRO). Le fait de prendre ou pas un délai de réflexion n'était cependant pas associé statistiquement à une diminution de l'anxiété à la fin de la démarche ni à une différence du score de l'IES ou de changement de vie (PRO & RETRO).

Nos résultats montrent que malgré une organisation hétérogène dans les différents centres, la majorité des consultants bénéficie d'une consultation pluridisciplinaire et notamment d'un entretien avec une psychologue. Si l'organisation ne semble pas significativement modifier l'impact psycho-social du TGP, la grande majorité des consultants trouvent la prise en charge pluridisciplinaire nécessaire ou utile. Le délai de réflexion ne paraît pas devoir être imposé mais il semble important de le proposer.

P166 : Diffusion de l'application « SmartGenetCancer » d'orientation rapide en oncogénétique destinée aux professionnels de santé en Normandie

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Maud BRANCHAUD (1), Laurent ROUSSEL (2), Nathalie PARODI (1), Yann LURTON (3), Zoe NEVIERE (4), Pascaline BERTHET (4), Antoine LEVENEUR (5), Claude HOUDAYER (1), Dominique VAUR (6), Thierry FREBOURG (7)

1. (1) Département de Génétique, Centre de Génomique et de Médecine personnalisée de Normandie, Inserm U1245, FHU G4 génomique, CHU Rouen, Rouen, France
2. (4) Direction des Systèmes d'Information, Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse, Caen, France
3. (5) Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse
4. (2) Département de Génétique, Centre de Génomique et de Médecine personnalisée de Normandie, Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse, Caen, France
5. (3) URML, (Union Régionale des Médecins Libéraux), Rouen, France
6. (2) Département de Génétique, Centre de Génomique et de Médecine personnalisée de Normandie, Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse, Rouen, France
7. (1) Département de Génétique, Centre de Génomique et de Médecine personnalisée de Normandie, Inserm U1245, FHU G4 génomique, (*) ce travail est dédié à la mémoire du Pr. FREBOURG., CHU Rouen, ROUEN, France

Mots clefs : Oncogénétique, Application smartphone, Entretien téléphonique de préparation, Conseiller en génétique

Résumé :

Lors des dernières assises, nous avons présenté l'élaboration d'un outil digital en étroite collaboration avec l'Union Régionale des Médecins Libéraux et financé par l'ARS Normandie, destiné à faciliter l'accès à la génétique auprès des praticiens non généticiens (sage femmes, médecins généralistes, gynécologues...). Cet outil d'aide à la décision, disponible gratuitement, sur smartphone et ordinateur, vise à faciliter l'orientation des patients dont l'histoire personnelle et/ou familiale relève d'une consultation d'oncogénétique. L'outil s'intègre à la procédure basée sur les Entretiens Téléphoniques de Préparation (ETPs) et de routage implantée en Normandie, permettant d'accélérer la prise en charge des patients. Le but de cet outil n'est pas d'apporter une expertise en oncogénétique mais de déterminer si un(e) patient(e) doit être adressé(e) vers une consultation d'oncogénétique. Cette application repose sur une arborescence constituée d'une succession de questions simples à 2 ou 3 réponses possibles. L'algorithme est construit en commençant par les questions les plus discriminantes (cancer du sein chez un homme, cancer du sein triple négatif...) puis en intégrant les antécédents familiaux afin d'arriver le plus rapidement possible, en moins de 2 minutes, à la conclusion : « indication à un ETP » ou « pas d'indication à un ETP ». Cette application intègre également la possibilité de propositus asymptomatique, considérant que les professionnels de santé sont amenés à prendre en charge des apparentés asymptomatiques dont un proche a présenté un cancer du sein et/ou de l'ovaire. Lorsque l'indication à un ETP est retenue, l'application indique les coordonnées du service de génétique le plus proche, ainsi qu'un code que le patient communique lors de sa prise de rendez-vous. Ce code permet de façon cryptée et anonyme de tracer le parcours sur l'application qui a conduit à cette prise de rendez-vous dans le service de génétique correspondant et justifie l'ETP. Ce nouvel outil nommé « SmartGenetCancer », associé à la stratégie des ETPs, s'inscrit dans un nouveau parcours en oncogénétique, offrant réactivité. En effet, l'outil a été pensé comme un vecteur simple des connaissances actualisées, auprès des professionnels de santé non formés à la génétique. A terme, compte tenu de l'impact de la consultation d'oncogénétique dans le parcours thérapeutique des patients pris en charge en oncologie (exemple des inhibiteurs de PARP), cette application pourra être un outil évolutif en accord avec les recommandations, s'inscrivant dans

une médecine génomique personnalisée, accessible rapidement et au plus grand nombre. Cette application est maintenant diffusée en Normandie et son impact sur le parcours du patient et le retour des professionnels utilisateurs est en cours d'évaluation. A l'occasion de ces assises, « SmartGenetCancer » est mis à disposition afin de permettre son test dans le cadre de la prédisposition héréditaire au cancer du sein et de l'ovaire.

P167 : Étude sur la prise de décision en oncogénétique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mohamed El Hachmi (1), Francesca Catapano (1), Natacha Ketterer-Heng (2), Francesca Mari (1), Alessandra Renieri (1), Michael Morris (2), Christophe CORDIER (3)

1. Département de biotechnologies médicales, Université de Sienne, Sienne, Italie
2. Département de Diagnostic Moléculaire, synlab Suisse SA, Lausanne, Suisse
3. Département de Diagnostic Moléculaire, synlab Suisse SA, LAUSANNE, Suisse

Mots clefs : Prise de Décision, Share Decision Making, Oncogénétique, Autonomie, Conseil Génétique

Résumé :

Introduction: La “Shared Decision Making” (SDM) est un modèle de prise de décision partagée utilisé dans le contexte clinique, selon lequel le professionnel de santé et le patient échangent activement des informations et examinent ensemble les différentes options de traitement et/ou de prévention dans le but de prendre ensuite une décision en partenariat (Gerber, et al 2014). Pour que cette démarche ait du succès, il faut que le professionnel de santé crée un climat de confiance permettant au patient de s’exprimer librement. Lorsque le professionnel de santé utilise des outils décisionnels, la démarche “SDM” permet au patient d’en apprendre davantage sur sa maladie, l’encourage à collaborer et l’aide à formuler ses préférences, notamment celle de s’orienter sur la réalisation d’un test génétique. **Objectif:** Nous avons décidé d’évaluer la “prise de décision” en oncogénétique par les patients suite à leur entrevue avec un conseiller en génétique. Nous nous proposons de comprendre quelles stratégies sont disponibles pour optimiser et améliorer la prise de décision dans les consultations en oncogénétique. **Méthodologie:** Nous avons réalisé un questionnaire anonymisé comprenant 17 questions sur la prise de décision, que nous avons soumis à nos patients sur une période de 2 mois. Les patients pouvaient répondre au questionnaire soit directement à l’issue de la consultation, soit le retourner par email. **Résultats:** 50 patients ont accepté de participer à cette étude qui a eu lieu en Suisse. Il ressort que de manière générale, la prise de décision est un acte devant être réfléchi, mais qui n’est pas forcément aisé du point de vue du patient. Nous précisons la satisfaction du patient vis-à-vis de l’aide reçue et partagée avec le professionnel de santé, les motivations qui influencent la prise de décision (composante familiale, agressivité de la tumeur), et de l’impact de la culture et de la religion du patient pour la réalisation de tests génétiques. **Conclusions:** Bien que la démarche sur la prise de décision soit appropriée sur le plan éthique, les patients sont rarement associés à la “prise de décision” comme ils le souhaiteraient. Son application dépend avant tout de l’attitude et des compétences du professionnel de santé, et des facteurs familiaux et culturels. Il est important que la démarche en “prise de décision” soit mise en œuvre avec souplesse, car les besoins des patients peuvent changer avec le temps et ils sont différents d’un patient à l’autre.

P168 : Le rôle du conseiller en génétique dans l'équipe multidisciplinaire : la perception des généticiens en Europe.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Francesca Catapano (1), Mohamed El Hachmi (2), Natacha Ketterer-Heng (3), Francesca Mari (2), Alessandra Renieri (2), Michael Morris (4), Christophe Cordier (5)

1. , , Sienne, Italie
2. Département de biotechnologies médicales, Université de Sienne, Italie, Sienne, Italie
3. Laboratoire de Génétique, SYNLAB Suisse SA, Lausanne, Suisse
4. Laboratoire de Génétique, SYNLAB Suisse SA, Lausanne, Suisse
5. Laboratoire de Génétique, SYNLAB Suisse SA, lausanne, Suisse

Mots clefs : Conseiller en génétique, recherche qualitative, perception.

Résumé :

Introduction : L'évolution génétique rapide que nous avons eu ces dernières années a permis de mieux comprendre et de mieux gérer les maladies communes et rares et a eu un impact considérable sur le traitement et la réponse à la thérapie. Ce développement a commencé principalement en raison de l'achèvement du projet du génome humain en 2003, qui a déclenché des avancées biotechnologiques majeures qui n'ont pas encore cessé. Par conséquent, la génétique a commencé à être considérée comme une discipline prédominante, qui peut avoir un impact sur la pratique clinique quotidienne. En effet, en raison des progrès de la génomique, un nombre croissant de directives cliniques suggèrent désormais l'intégration de tests génomiques et/ou thérapeutiques dans les soins systématiques de routine. La génétique devenant de plus en plus fondamentale dans la compréhension et la gestion des pathologies, il est nécessaire de comprendre quelle est la manière la plus efficace de prendre en charge les personnes affectées ou à risque de pathologies génétiques. Dans ce contexte, l'équipe qui s'occupe de ces patients a évolué avec l'émergence de la profession de conseillers en génétique. Cette dernière est apparue en Europe en 1980, mais elle est encore très discutée et n'est pas encore reconnue dans tous les pays européens. **Objectif** - L'objectif de cette recherche est d'étudier à la fois comment une équipe devrait être composée dans la prise en charge des patients atteints ou à risque de pathologies génétiques et quel devrait être le rôle du conseiller en génétique - son champ d'action et ses compétences - en Europe. **Méthodologie** : Nous avons réalisé une étude européenne, en soumettant un questionnaire en ligne aux médecins généticiens sur les points forts et les domaines potentiels d'amélioration sur la profession de conseiller en génétique. Après une étude bibliographique, un questionnaire en ligne composé de 15 questions a été élaboré sur la plateforme Qualtrics. Dans la première partie du questionnaire, la démographie a été étudiée, et dans la deuxième partie, la procédure du conseil génétique a été étudiée. La dernière partie concerne la composition de l'équipe et en particulier sur le rôle du conseiller en génétique. **Résultats** - 123 généticiens ont participé à cette étude. Il en est ressorti l'importance de la présence du conseiller en génétique dans l'équipe multidisciplinaire et ce que devraient être les compétences et les qualifications du conseiller en génétique. Grâce à ces données, il a été possible de mettre en évidence les différentes approches européennes. Bien que cette nouvelle profession ait des difficultés de reconnaissance dans certains pays, il semble clair que ces professionnels hautement compétents sont essentiels dans les soins aux patients et dans l'équipe multidisciplinaire.

P169 : Etat des lieux du déroulement de la démarche de diagnostic présymptomatique en France dans le domaine de la Neurogénétique, l'Oncogénétique et la Cardiogénétique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Manon LAURENT (1), Virginie DORIAN (1), Caroline ROORYCK-THAMBO (1), Julie TINAT (1), Cyril GOIZET (2, 3), Cécile ZORDAN (2)

1. Génétique Médicale, CHU de BORDEAUX, BORDEAUX, France
2. Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
3. Laboratoire MRGM, INSERM U1211, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : diagnostic présymptomatique, protocole, Neurogénétique, Oncogénétique, Cardiogénétique

Résumé :

Une personne non malade à risque peut décider de connaître son statut génétique vis-à-vis d'une pathologie ou d'une prédisposition génétique existante dans sa famille. Cette démarche de diagnostic présymptomatique (DPS) est encadrée par le décret n°2000-570 du 23 juin 2000, fixant les conditions de prescription des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales. Le bénéfice attendu, l'autonomie du patient, le choix éclairé, la confidentialité et le respect de la vie privée, ainsi que le droit de ne pas savoir sont les fondements principaux de cette démarche. Les équipes pratiquant le DPS doivent être déclarées auprès de l'Agence de la Biomédecine ainsi que les protocoles types de prise en charge pluridisciplinaire par pathologies ou groupes de pathologies. Les équipes peuvent regrouper des généticiens, des cliniciens, des conseillers en génétiques, des psychologues, des travailleurs sociaux... Chaque équipe étant indépendante dans son organisation et dans la mise en place des protocoles de prise en charge, nous avons choisi de nous intéresser dans cette étude aux différentes structurations et organisations de cette procédure en France, en diffusant un questionnaire via l'AFCG aux conseillers en génétique exerçant dans le domaine de la Neurogénétique, l'Oncogénétique et la Cardiogénétique. Nos questions portent sur la composition de l'équipe du DPS, sur les différents entretiens proposés, la temporalité, les modalités de consultation et de rendu de résultat. Le but de notre étude est de souligner les similarités et les différences de prise en charge des patients demandeurs d'un DPS, en fonction des centres et de la sous-spécialité, ainsi que leur impact sur la réalisation ou non du test génétique.

Pièce jointe : Abstract Assises 2022.docx

P170 : Données additionnelles en diagnostic prénatal ou données primaires à phénotype non détectable en échographie : de nouveaux défis à l'heure des révisions des lois de bioéthique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Frédéric Tran Mau-Them (1, 2), Antonio Vitobello (2, 1), Julian Delanne (3), Rodolphe Dard (4), Hana Safraou (1), Anne-Sophie Denommé-Pichon (1), Ange-Line Bruel (2, 1), Mylene Tharreau (1), Victor Couturier (1), Valentin Bourgeois (1), Martin Chevarin (2), Charlotte Poe (5), Yannis Duffourd (6), Christophe Philippe (7, 5), Christel Thauvin (8, 2), Laurence Faivre (3, 2)

1. Unité Fonctionnelle 6254 d'Innovation diagnostique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
2. Inserm - Université de Bourgogne UMR1231 GAD, CHU Dijon, Dijon, France
3. Centre de Référence maladies rares « Anomalies du Développement et syndrome malformatifs » de l'Est, CHU Dijon, Dijon, France
4. Service de Génétique Clinique, CHI Poissy, Poissy, France
5. Unité Fonctionnelle d'Innovation diagnostique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
6. Service de Génétique des Anomalies du Développement, CHU Dijon, Dijon, France
7. Laboratoire de Cytogénétique et Génétique Moléculaire, CHU Dijon, Dijon, France
8. Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Données additionnelles, diagnostic prénatal, séquençage haut débit

Résumé :

Dans la mise en place du séquençage haut débit d'exome (ES) et de génome (GS), l'un des défis majeurs est l'interprétation d'un grand nombre de variations génétiques, et en particulier les données additionnelles. Ces données regroupent les données secondaires (recherchées volontairement sur une liste de gènes) et incidentes (non recherchées). Suite à la révision récente des lois de bioéthique, nos pratiques actuelles pourraient évoluer.

Notre équipe coordonne le projet pilote ANDDI-PRENATOME qui réalise une analyse d'ES-trio en urgence en diagnostic prénatal chez des fœtus avec anomalies échographiques. Seules les variations classe 5, 4 et 3+ en lien avec le phénotype échographique sont rendues au clinicien.

A ce jour, 100 grossesses (15 centres) ont été incluses avec un diagnostic étiologique identifié chez 39/100 grossesses. Pour deux d'entre elles avec consanguinité parentale (grossesse 1 à 30SA: rétrognathisme, hypoplasie des organes génitaux externes, cardiopathie complexe et aorte dilatée et tortueuse ; grossesse 2 à 17SA: hygroma isolé persistant), un diagnostic primaire et une donnée additionnelle ont été identifiés. Les deux diagnostics primaires ont conduit à une interruption de grossesse devant la sévérité du pronostic. Les 2 données additionnelles (variants de classe 5) concernaient des pathologies graves en postnatal (un déficit immunitaire (*RAG1*) et un syndrome de Joubert (*CSPP1*)), de transmission récessive, avec un risque de récurrence pour une nouvelle grossesse de 25%. Ces 2 gènes sont absents de la liste ACMG, habituellement retenue pour retenir le caractère actionnable des pathologies en post-natal. L'absence de description anténatale ou la précocité de la grossesse de ces deux pathologies pouvaient permettre d'expliquer l'absence d'expression échographique spécifique de ces deux pathologies dont la pénétrance est complète en postnatal avec un pronostic sévère attendu. La question de savoir s'il faut les considérer comme des données incidentes ou des données primaires associées à phénotype non détectable en anténatal est à débattre.

Notre pratique en diagnostic prénatal n'était pas en faveur du rendu des variations additionnelles dans le cadre d'une grossesse en cours. Mais est-il éthique de ne pas rendre ces variations dont l'impact sur l'enfant est fort probable, et dont les conséquences pour le conseil génétique sont majeures pour de futures grossesses ? Peut-on les considérer comme des données incidentes à un stade si précoce ? L'objectif de « non malfaisance » est-il respecté ? Faut-il rendre ces données au prescripteur ? Comment ? ...

Toutes ces questions nous amènent à ouvrir des réflexions sur la place de ce type de données en prénatal, ce qui apparait crucial avec l'arrivée de l'ES/GS dans cette pratique. Nous présenterons nos questionnements, éléments de discussion et pistes de réflexion afin d'aider la communauté clinico-biologique à définir ensemble ses pratiques concernant la place de ces données en diagnostic prénatal.

P171 : Correction de mutations de l'exon 49 du gène de la dystrophine par saut d'exon thérapeutique pour la myopathie de Duchenne

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mario Abaji (1, 2), Nathalie Da Silva (2), Tiffany Busa (1, 2), Maude Grelet (3), Chantal Missirian (1, 2), Sabine Sigaudy (1, 2), Nicole Philip (1, 2), France Leturcq (4), Nicolas Levy (1, 2), Martin Krahn (1, 2), Marc Bartoli (2), Mario Abaji (1, 2)

1. Département de Génétique Médicale, Hôpital de la Timone Enfants, AP-HM, Marseille, France
2. Marseille Medical Genetics, INSERM UMR 1251, Aix-Marseille Université, Marseille, France
3. Département de Génétique Médicale, Hôpital Sainte Musse, Toulon, France
4. Laboratoire de Génétique et Biologie Moléculaires, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France

Mots clefs : DMD, Saut d'exon, AON, thérapie génique, myopathie

Résumé :

Les anomalies du gène *DMD* sont responsables de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Nous avons identifié pour la première fois une délétion de l'exon 49, respectant le cadre de lecture du gène *DMD*, et associée à un phénotype musculaire normal. Sur la base de cette observation, et de données préalables d'efficacité thérapeutique du saut d'exon dans la DMD, y compris avec des applications cliniques pour d'autres exons, nous avons débuté un projet dont l'objectif sera d'étendre l'utilisation clinique de cette approche aux patients porteurs de mutations ponctuelles dans l'exon 49. Ainsi, cela permettra d'élargir le nombre de patients pouvant bénéficier de cette approche thérapeutique.

Pour cela, nous avons réussi d'abord à caractériser la taille génomique précise de la délétion. Puis, nous avons transfecté, *in vitro*, des myotubes différenciés à partir de myoblastes humains sains avec des AON et démontré leur efficacité pour effectuer le saut de l'exon 49. Nous présenterons aussi de futures études fonctionnelles. Notre projet est une preuve de concept pour concevoir des AON thérapeutiques, et initier des essais cliniques dans le but d'élargir l'utilisation du saut d'exon pour la DMD.

Pièce jointe : abstract_assises_rennes2022-V2.docx

P172 : Développement d'une thérapie génique par édition du génome pour un enfant porteur d'une gangliosidose à GM1 de type II

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Delphine Leclerc (1), Louise Goujon (2), Léna Damaj (3, 2), Christèle Dubourg (4, 5), Thierry Levade (6), Roseline Froissart (7), Sylvie Jaillard (8, 9), Erika Launay (8), Marc-antoine Belaud-rotureau (8, 9), Sylvie Odent (2, 5), David Gilot (1)

1. INSERM U1242 OSS, Université de Rennes 1, Rennes, France
2. Service de génétique clinique, CHU Rennes, Rennes, France
3. Service de pédiatrie, CHU Rennes, Rennes, France
4. Service de génétique moléculaire et génomique médicale, CHU Rennes, Rennes, France
5. CNRS UMR 6290 IGDR, Université de Rennes 1, Rennes, France
6. Laboratoire de Biochimie Métabolique, Institut Fédératif de Biologie, Toulouse, France
7. Laboratoire des Maladies Héréditaires du Métabolisme et Dépistage Néonatal, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand-Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
8. Service de cytogénétique et biologie cellulaire, CHU Rennes, Rennes, France
9. INSERM U1085-IRSET, Université de Rennes 1, Rennes, France

Mots clefs : Gangliosidose à GM1, GLB1, beta-galactosidase, CRISPR-Cas9, Edition du génome, thérapie génique, prime editing, base editing

Résumé :

La gangliosidose à GM1 est une maladie de surcharge lysosomale, due à des mutations bi-alléliques inactivatrices au sein du gène *GLB1*, qui code pour la beta-galactosidase. Cette enzyme lysosomale permet de cliver les résidus beta-galactosyl des gangliosides à GM1 et de certains glycoconjugués. Le déficit en beta-galactosidase entraîne une accumulation intra-cellulaire de gangliosides, notamment au niveau cérébral, responsable d'une neuro-dégénérescence. A ce jour, aucun traitement curatif ayant prouvé son efficacité n'a été approuvé dans le cadre de cette maladie. Le développement de nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement de cette pathologie représente donc un véritable enjeu. Quelques essais thérapeutiques sont en cours, dont un essai de thérapie génique actuellement en phase d'évaluation clinique en Europe et aux Etats-Unis, basé sur l'apport d'une copie saine exogène du gène *GLB1* par vecteur AAV (FR0013233475 - LYS).

Nous rapportons ici le cas d'un enfant porteur d'une gangliosidose à GM1 de forme infantile tardive (type II), hétérozygote composite pour le gène *GLB1* (GLB1/NM_000404 c.75+2dup, c.907G > A), pour lequel nous avons étudié le développement d'une toute nouvelle stratégie de thérapie génique. Cette thérapie repose sur l'édition du génome dans le but de corriger directement dans l'ADN endogène du patient les mutations génétiques responsables de la pathologie. Nous utilisons deux outils d'édition du génome de dernière génération, le « base editing » et le « prime editing », respectivement surnommés « CRISPR 2.0 » et « CRISPR 3.0 ». En effet, le 26 juin 2021, il a été démontré qu'une autre pathologie héréditaire, l'amyloïdose à transthyrétine, pouvait être prise en charge avec succès *in vivo* par la technologie CRISPR (en injection intra-veineuse chez les patients), ouvrant la voie à des perspectives thérapeutiques inespérées pour les patients souffrant de maladies génétiques rares ou orphelines.

Pièce jointe : Abstract Assises 2022 Delphine et Louise.docx

P173 : Essai thérapeutique de phase 2 : Essai double aveugle contre placebo du Lithium chez les patients ayant un Trouble du Spectre Autistique et un Syndrome de Phelan-McDermid (LiSPHeM)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anna Maruani (1), Frédérique Amsellem (2), Olivier Bourdon (3), Myriam Rachid (4), Aline Vitrac (5), Alexandre Mathieu (5), Freddy Cliquet (5), Claire Leblond (6), Johnathan Levy (4), Florentia Kaguelidou (7), Alexandra Benchoua (8), Sophie Guilmin-Crépon (9, 10), Thomas Bourgeron (5), Anne-Claude Tabet (11, 5), Richard DELORME (12, 5)

1. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent; Centre d'excellence pour l'autisme et les troubles du neurodéveloppement , APHP Hopital Robert Debré, paris, France
2. Psychiatrie de l'enfant, APHP Hopital Robert Debré, paris, France
3. Pharmacy Department,, APHP Hopital Robert Debré, Paris, France
4. Genetics Department, APHP Hopital Robert Debré, paris, France
5. Human Genetics and Cognitive Functions Unit, Institut Pasteur, UMR 3571 CNRS, Université de Paris, Institut Pasteur, paris, France
6. Human Genetics and Cognitive Functions Unit, Institut Pasteur, UMR 3571 CNRS, Université de Paris, Institut Pasteur, Paris, France
7. Pediatric pharmacology and pharmacogenetics, CIC1426, APHP Hopital Robert Debré, paris, France
8. CECS, I-STEM, evry, France
9. Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, ECEVE, UMRS 1123, 75010, Paris, France., APHP Hopital Robert Debré, paris, France
10. UEC CIC 1426, APHP Hopital Robert Debré, paris, France
11. Genetics Department, APHP Hopital Robert Debré, Paris, France
12. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent; Centre d'excellence pour l'autisme et les troubles du neurodéveloppement , APHP Hopital Robert Debré, Paris, France

Mots clefs : Trouble du Spectre Autistique (TSA), Phelan-McDermid (SPM), SHANK3, Lithium, essai thérapeutique

Résumé :

Le syndrome de Phelan-McDermid (SPM) est un trouble neurodéveloppemental rare et complexe caractérisé par un retard global de développement, des troubles du langage variant du retard d'apparition à l'absence totale de langage, une déficience intellectuelle, des symptômes autistiques et de nombreuses comorbidités somatiques notamment rénales, ophtalmologiques, gastriques. Le SPM est lié à l'haplo-insuffisance du gène *SHANK3* localisé en 22q13.3 du fait d'une délétion hétérozygote de la région ou d'un variant tronquant de *SHANK3*. *SHANK3* code une protéine d'échafaudage de la région dense post-synaptique des neurones glutaminergiques. Une méta-analyse a montré que les mutations *SHANK3* concernent 0.69 % des patients atteints de TSA et sont présentes chez 2.12 % des patients présentant une déficience intellectuelle modérée à sévère.

En vue de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques aux patients présentant un SPM, une étude de notre groupe a sélectionné 202 composés pharmacologiques, dont certains référencés comme approuvés par la *Food and Drug Administration* pour leur capacité potentielle à augmenter la transcription de *SHANK3* dans les neurones glutamatergiques différenciés à partir de cellules souches humaines. Quatre composés sont apparus comme permettant d'augmenter significativement le niveau d'ARNm *SHANK3* et de la protéine et, par conséquent, d'augmenter sa transmission glutamatergique. Nous avons ensuite généré des iPSc à partir de quatre individus atteints d'un TSA, porteurs de variants tronquants de *SHANK3*. Nous avons ainsi validé l'efficacité de ces composés dans le contexte génétique des patients. Un des composés identifiés est le carbonate de lithium (Li +).

Prescrit chez une jeune fille de 17 ans atteinte d'un TSA portant une mutation frameshift dans *SHANK3*, nous avons observé une amélioration significative de sa capacité à communiquer, de sa motivation sociale (diminution du score total à la Social Responsiveness Scale après 3 mois de traitement). D'autres études rapportent une efficacité du lithium sur d'autres symptômes, en particulier les troubles du comportement. Par ailleurs, des modèles cellulaires et animaux porteurs de mutations *SHANK3* confirment que le Lithium restaure l'homéostasie des synapses et réduit les comportements répétitifs chez la souris.

Le centre d'excellence autisme et trouble du neurodéveloppement (InoVAND), le laboratoire de cytogénétique de l'hôpital Robert Debré (Paris) - référant pour les TSA et SPM, et les équipes du Pr T. Bourgeron à l'institut Pasteur vont initier un essai thérapeutique de phase II dont l'objectif principal est d'évaluer l'effet du Li + à 12 semaines sur le déficit de communication sociale chez les patients ayant un SPM et un TSA.

Nous présenterons ici les conditions de cet essai thérapeutique à savoir ses objectifs, ses critères d'évaluations, et ses critères d'inclusion et d'exclusion. Nous partagerons également les écueils et difficultés rencontrés dans la mise en place du projet.

P174 : Série de 101 exomes trio en diagnostic prénatal : retour d'expérience du CHU de Montpellier.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Camille CENNI (1), Constance Wells (2), Emmanuelle Haquet (2), Detlef Trost (3), Aicha Boughalem (3), Jean-Marc Costa (3), Florent Fuchs (4), David Genevieve (1), Patricia Blanchet (1)

1. Département de Génétique Médicale, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
2. Service de Génétique Médicale, CHRU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
3. Laboratoire de Génétique Moléculaire, CERBA, Montpellier, France
4. Service de Gynécologie Obstétrique, Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, CHRU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

Mots clefs : séquençage d'exome, diagnostic prénatal, syndrome polymalformatif

Résumé :

A l'heure actuelle, le dépistage et le diagnostic des maladies génétiques en France pendant la grossesse, se base sur le dépistage combiné du premier trimestre de la T21 et, en cas de découverte d'anomalies fœtales aux échographies sur l'analyse chromosomique, parfois associée à un panel de gènes. Le séquençage de l'exome reste marginal et il n'existe pas de consensus sur son utilisation pour le diagnostic prénatal en routine. La littérature sur le sujet comporte de nombreux articles discutant des avantages et des inconvénients. Les rendements diagnostics oscillent entre 5,5% et 87% en fonction des indications. Le CAGM a publié en 2020 des recommandations indiquant son utilité dans l'arsenal diagnostique des malformations fœtales. Nous proposons, à Montpellier, cette technologie aux couples dans un contexte de grossesse, après un caryotype et une CGH-array normaux.

Les exomes ont été réalisés en trio par l'entreprise privée CERBA. Les variants rapportés ne concernent que des variants classés « Pathogène » ou « Probablement pathogène » selon la classification ACMG et confirmés par Sanger. Les variants présents dans les gènes classés comme « Données secondaires » selon la liste de l'ACMG ont été volontairement exclus de l'analyse.

Entre mars 2019 et décembre 2020, nous avons réalisé 101 séquençages d'exome trio pour des fœtus présentant un syndrome malformatif. Nous avons obtenu 21 diagnostics permettant une information et un conseil génétiques appropriés (20,8%). Le délai de réponse a été en moyenne de 32,72 jours (12 à 94 jours).

Le diagnostic prénatal génétique sur signes d'appel échographique constitue un challenge et l'étude chromosomique seule s'avère souvent insuffisante pour l'évaluation diagnostique et le conseil génétique. L'exome reste peu utilisé du fait des contraintes techniques et des longs délais et surtout controversée du fait de questions éthiques majeures que pose l'accès à l'ensemble du patrimoine génétique d'un individu en prénatal (données incidentes) et des risques d'eugénisme. Cependant il s'avère augmenter considérablement le taux diagnostic de pathologies monogéniques et donc constitue un apport indéniable pour l'amélioration de la prise en charge des familles.

Pièce jointe : Soumission assises 2022_CENNI.docx

P175 : Diagnostic préimplantatoire pour la mutation m.8344A>G MERRF de l'ADN mitochondrial : challenge et succès.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sophie Monnot (1, 2), Nadine Gigarel (1), Anne Mayeur (3), Joana Bengoa (4), Kalliopi Chatzovoulou (2), Charlotte Sonigo (3), Benoit Funalot (5), Jean-Paul Bonnefont (1), Nelly Frydman (6), Julie Steffann (7)

1. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
2. UMR1163, Institut Imagine, Paris, France
3. Service de médecine de la reproduction et préservation de la fertilité, Hôpital Antoine Bécère, Clamart, France
4. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
5. Service de Génétique, Hôpital Henry Mondor, Créteil, France
6. Service de Procréation Médicalement Assistée, Hôpital Antoine Bécère, Clamart, France
7. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Mots clefs : Mitochondriopathie, MERRF, Diagnostic préimplantatoire

Résumé :

Les mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt) sont responsables de nombreuses maladies génétiques sévères, de mode d'hérédité maternelle. L'une des plus fréquentes est la mutation m.8344A > G du gène *MT-TK*, responsable du syndrome MERRF (Myoclonic Epilepsy with Ragged-Red Fibers). L'hétérogénéité phénotypique de ces affections est liée à la variabilité de distribution tissulaire des copies sauvages et mutées de l'ADNmt (hétéroplasmie), avec l'existence d'un effet seuil, soit un taux en deçà duquel le risque de développer une atteinte sévère paraît faible.

En raison du risque élevé de transmission à la descendance et de l'absence de traitement, de nombreux couples souhaitent bénéficier d'un diagnostic prénatal (DPN) ou préimplantatoire (DPI). Ces procédures sont basées sur la mesure du taux d'hétéroplasmie sur du tissu fœtal (DPN), ou des blastomères (DPI). Cependant les facteurs qui déterminent la ségrégation des molécules mutantes et sauvages d'ADNmt durant le développement embryo-fœtal humain sont encore peu connus, et peuvent varier selon les mutations. De plus, la probabilité d'obtenir au moins un embryon transférable porteur d'un taux faible de mutation est inconnue.

Deux patientes, porteuses asymptomatiques de la mutation m.8344A > G du gène *MT-TK* à un taux de 75% dans le sang, ont bénéficié d'un diagnostic pré-implantatoire (DPI) dans notre centre. Les taux d'hétéroplasmie ont été mesurés sur 56 cellules issues de 30 embryons au 3ème jour du développement (J3).

Au stade J3 du développement embryonnaire, à l'exception d'un embryon où les taux d'hétéroplasmie semblent variable d'une cellule à l'autre, le taux d'ADN mutant est stable dans les différents blastomères issus d'un même embryon (+/-2%), ce qui valide le recours au DPI pour la prévention des maladies par mutation m.8344A > G. Les embryons sont tous hétéroplasmiques, avec une hétérogénéité importante du pourcentage de mutation allant de 10 à 97%, suggérant une ségrégation aléatoire de l'ADN muté au cours de l'ovogenèse maternelle. Nous montrons cependant qu'une femme porteuse d'un taux élevé de mutation m.8344A > G peut avoir des embryons porteurs de taux faible (< 30% ; n=3/30) candidats pour un transfert, et des embryons porteurs de taux intermédiaires (> 30% et < 70% ; n=7/30), pour lesquels 3 transferts embryonnaires ont été réalisés donnant lieu à une grossesse et à la naissance d'un enfant en bonne santé. De plus, 8 embryons surnuméraires ont été congelés en l'attente de transfert utérin ultérieur.

Ces données 1/valident la faisabilité technique du DPI à J3 pour la prévention de la récurrence de la mutation m.8344A > G, technique déjà utilisée dans notre laboratoire pour d'autres mutations de l'ADNmt, et 2/démontrent l'intérêt clinique du recours au DPI y compris pour des patientes porteuses d'un fort taux d'hétéroplasmie. Ces données ont un impact important en terme de conseil génétique pour les patientes porteuses de mutation de l'ADNmt.

P176 : Les atteintes fœtales de la voie de réparation de l'ADN (NER) : quand y penser ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sarah Baer (1, 2), Lydie Burglen (3), Sophie Julia (4), Cathy Obringer (5), Jamel Chelly (6, 2), Yline Capri (7), Bérénice Doray (8), Vincent Laugel (1, 5), Nadège Calmels (6)

1. Service de Pédiatrie Spécialisée et Générale, Unité de Neurologie Pédiatrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Génétique et physiopathologie de maladies neurodéveloppementales et épileptogènes, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch, France, Illkirch, France
3. Département de génétique et embryologie médicale, Hôpital Trousseau, Paris, France
4. Service de Génétique Médicale, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Toulouse, France, Toulouse, France
5. Laboratoire de Génétique médicale, INSERM U1112, IGMA, CRBS, Faculté de médecine de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Laboratoires de Diagnostic Génétique, IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
7. Service de Génétique Médicale, Hôpital Robert Debré - AP-HP, Paris, France
8. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, Bellepierre, France

Résumé :

Les déficits de la voie de réparation de l'ADN par excision de nucléotides (NER) sont à l'origine de plusieurs maladies de transmission autosomique récessive, de sévérité et de pronostic variables. Peu de données existent sur la reconnaissance précoce des premiers symptômes, nécessaires à l'amélioration de la prise en charge, du suivi ainsi que du conseil génétique de ces patients et de leur famille.

Nous avons inclus l'ensemble des fœtus avec une variation pathogène dans un des gènes de la voie NER présentant un phénotype clinique détaillé (autre qu'un RCIU isolé). Les données ont été collectées à partir de patients de la littérature ainsi que de patients diagnostiqués au sein de notre laboratoire.

13 cas fœtaux issus de 7 familles différentes ont ainsi été rapportés, 11 d'entre eux sont décédés *in utero* (10 lors d'une interruption médicale de grossesse et 1 mort fœtale *in utero*), 1 lors de l'accouchement et 1 enfant est décédé à 6 ans. Des mutations d'*ERCC5/XPG* étaient retrouvées chez 77% (10/13) d'entre eux. Les 1ers signes cliniques sont retrouvés à l'échographie entre 20 et 32 semaines d'aménorrhées, plutôt aspécifique avec pour la majorité d'entre eux une arthrogrypose (9 cas), une réduction des mouvements fœtaux (8 cas), et/ou une microcéphalie (7 cas). Devant ces anomalies, 3 IRM fœtales *in utero* ont été réalisées mettant en évidence pour tous une hypoplasie cérébelleuse. 10 fœtus ont eu une autopsie post-natale avec analyse microscopique notamment cérébrale et 2 un examen post-natal mini invasif (IRM + examen macroscopique). A l'examen post-natal on retrouve une microcéphalie pour la totalité des cas (100% ; 12/12), une dysmorphie pour 83% (10/12) d'entre eux (essentiellement une micrognathie et des oreilles basses implantées), un RCIU pour 72% (8/11) et une cataracte uniquement pour 33% (3/9) d'entre eux. Sur le plan cérébral, 70% (7/10) des cas présentaient des anomalies de la fosse postérieure (à type d'hypoplasie ponto-cérébelleuse ou hypoplasie cérébelleuse isolée), 70% (7/10) une dilatation des ventricules latéraux et 50% (6/12) un retard de maturation corticale. Au total 11 présentaient un phénotype correspondant au syndrome cérébro-oculo-facio-squelettique (COFS), 1 avec un phénotype de trichothiodystrophie et une patiente avec un syndrome de Cockayne de type 2.

Les anomalies associées aux syndromes de la voie NER en anténatal diffèrent des atteintes retrouvées habituellement en post-natal avec notamment une plus forte prévalence des anomalies cérébrales à type de malformation corticale notamment hypoplasie ponto-cérébelleuse qui pourraient attirer l'attention des cliniciens en l'absence de la totalité des critères cliniques habituellement associés à ces pathologies en post-natal.

Pièce jointe : Résumé NER foetal.docx

P177 : Diagnostic prénatal non invasif des maladies monogéniques par exclusion de variants paternels : trois ans d'expérience clinique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mathilde PACAULT (1, 2), Camille VEREBI (2), Maureen LOPEZ (2), Nicolas VAUCOULEUR (2), Lucie ORHANT (2), Nathalie DEBURGRAVE (2), France LETURCQ (2), Dominique VIDAUD (2), Emmanuelle GIRODON (2), Thierry BIENVENU (2), Juliette NECTOUX (2)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire et d'Histocompatibilité, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Brest, Brest, France
2. Service de Médecine Génomique, Maladie de Système et d'Organe, Hôpital COCHIN, Paris, France

Mots clefs : ADN libre circulant, diagnostic prénatal non invasif, maladie monogénique, PCR digitale

Résumé :

L'analyse de l'ADN fœtal libre circulant (cffDNA) est réalisée dans les laboratoires de diagnostic pour les suspicions d'aneuploïdies, de génotypage RhD et de détermination du sexe fœtal. L'application de l'étude du cffDNA au diagnostic non invasif (DPNI) des maladies monogéniques reste une exception et la plupart de ces applications se concentrent sur l'exclusion des maladies à risque de transmission paternelle. Seuls quelques laboratoires proposent le DPNI d'exclusion dans un cadre de diagnostic de routine à ce jour, mais aucun en France. Dans nos précédentes publications (1,2), nous avons décrit un protocole expérimental standardisé pour la détection qualitative non invasive de variants pathogènes paternels ou *de novo* par droplet digital PCR.

Depuis janvier 2017, 198 demandes de DPNI concernant 175 familles nous ont été adressées pour lesquelles 202 tests ont été réalisés. Les indications incluaient les grossesses présentant un risque de 25 ou 50 % de maladie monogénique à risque de transmission paternelle ainsi que les grossesses associées à un risque accru de maladie monogénique dû à un variant *de novo*, soit en raison de signes d'appel échographiques soit d'un éventuel mosaïcisme germlinal parental dans le contexte d'un enfant précédemment atteint. Le temps moyen de développement de nouveaux tests était de 14 jours [7-43] entre la commande du test et la validation des contrôles qualité. Les tests ont été conçus et validés pour 57 variants dans 16 gènes différents, en plus des 24 tests développés pendant l'étude de validation (1,2). Deux demandes ont été spontanément annulées et dans un seul cas, le test ciblant le variant c.2033dup dans le gène *NF1* n'a pas pu être conçu en raison d'un motif de répétition polyC. Au total, 193 résultats (98,5 % des DPNI) ont été rendu en une moyenne de 6 jours et un prélèvement invasif a pu être évité pour 119 familles. Aucun faux positif ni faux négatif n'a été rapporté.

Nous avons mis en œuvre avec succès une méthode de DPNI d'exclusion efficace, robuste, rapide et abordable de variants paternels ou *de novo* et proposons ce test dans notre arsenal diagnostique. Le court délai d'exécution n'a eu aucun impact sur la prise en charge conventionnelle des patients en cas de besoin. Elle a été largement adoptée par les couples et les cliniciens, l'éligibilité pouvant être étendue théoriquement à toute maladie monogénique.

(1) Gruber A, Pacault M, El Khattabi LA, Vaucouleur N, Orhant L, Bienvenu T, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of paternally inherited disorders from maternal plasma: detection of NF1 and CFTR mutations using droplet digital PCR. Clin Chem Lab Med. 25 avril 2018 ;56(5):728-38.

(2) Orhant L, Anselem O, Fradin M, Becker PH, Beugnet C, Deburgrave N, et al. Droplet digital PCR combined with minisequencing, a new approach to analyze fetal DNA from maternal blood: application to the non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia. Prenat Diagn. mai 2016;36(5):397-406.

Pièce jointe : abstract assises V2.docx

P178 : Diagnostic prénatal du syndrome de Noonan et autres RASopathies : Expérience d'une équipe française

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Armelle LUSCAN (1), Emilie ORAIN (2), Jean-Marc COSTA (1), Alexandra BENACHI (2), Alexandre VIVANTI (2, 3)

1. Pôle Génétique Humaine, laboratoire Cerba, Saint-Ouen-L'Aumône, France
2. Service de Gynécologie-Obstétrique, DMU Santé des Femmes et des Nouveau-Nés, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France
3. Université , Paris Saclay , Paris, France

Mots clefs : Noonan, rasopathies, diagnostic prénatal

Résumé :

Les RASopathies sont un groupe de pathologies de troubles du développement causées par des mutations germinales dans des gènes codant des protéines de la voie RAS-MAPK. Leur dérégulation peut avoir des conséquences majeures sur le développement. L'utilisation de techniques de séquençage haut débit pour le diagnostic prénatal de ces pathologies a permis d'améliorer le rendement de leur diagnostic moléculaire et de préciser les anomalies fœtales associées (1).

Cette étude dresse le bilan de trois années de diagnostic prénatal du syndrome de Noonan et autres RASopathies réalisé en soins courants.

La cohorte se compose de 104 prélèvements fœtaux adressés au laboratoire pour suspicion de syndrome de Noonan et autres RASopathies. La présence d'un variant pathogène ou probablement pathogène a été recherchée par séquençage haut débit d'un panel de 32 gènes (*A2ML1, ACTB, ACTG1, BRAF, CBL, CCNK, CDC42, EPHB4, FGD1, HRAS, KAT6B, KRAS, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MAP3K8, MRAS, NF1, NRAS, NSUN2, PPP1CB, PTPN11, RAF1, RASA1, RASA2, RIT1, RRAS, SASH1, SHOC2, SOS1, SOS2, SPRED1*). Les variants sont classés selon les recommandations de l'ACMG (2). Les données échographiques au moment du diagnostic, les issues de grossesses et les éventuelles données cliniques postnatales ont été recueillies pour l'ensemble des échantillons.

Nous avons retenu 17 (16%) variants (probablement) pathogènes au sein des gènes du panel. 47% concernent le gène *PTPN11*. Deux variants sont identifiés au sein des gènes *HRAS, RAF1* et *SOS1* et un variant au sein des gènes *NRAS, RIT1* et *SOS2*. L'analyse de la ségrégation familiale montre que la majorité de ces variants sont *de novo*. Un variant de signification incertaine est identifié au sein du gène *RAF1* et est en cours d'exploration. Comme récemment décrit (1)(3), les fœtus atteints de RASopathies présentent le plus souvent de multiples signes d'appel échographique parmi lesquels : une clarté nucale augmentée ($\geq 3,5$ mm), la présence de sacs jugulaires persistants, un anasarque foeto-placentaire, des œdèmes sous cutanés, un épanchement pleural uni ou bilatéral, une ascite, des malformations cardiaques et/ou rénales, un polyhydramnios. Un seul autre cas de variant *SOS2* prénatal a été décrit très récemment (4).

Le spectre mutationnel et d'anomalies fœtales de cette cohorte française est très comparable à ce qui a été précédemment rapporté dans la littérature. Cependant, les anomalies échographiques ne sont pas spécifiques des RASopathies. La question se pose de la réalisation d'emblée d'une analyse d'exome à la recherche d'autres pathologies dont les signes d'appel échographiques pourraient être similaires mais avec le risque de découvertes incidentes (5)(6).

(1) Stuurman et al. J Med Genet. 2019;56:654-661.

(2) Richards et al. Genet Med. 2015;17:405-424

(3) Sparks et al. N Engl J Med. 2020;383:1746-1756.

(4) Gentile et al. Am J Med Genet A. 2021;185:1897-1902.

(5) Lord et al. Lancet. 2019;393:747-757.

(6) Petrovski et al. Lancet 2019;393:758-67.

P179 : Evaluation de la performance du dépistage prénatal par ADNlc dans les grossesses triples

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Hoda ZAKARIA (1), Pascale Kleinfinger (2), Laurence LOHMANN (2), Armelle Luscan (2), Jean-Marc COSTA (2), Mylène Valduga (2), Detlef Trost (2), Aicha Boughalem (2), Adèle Demain (1), Alexandre Vivanti (1), Alexandra Benachi (1)

1. Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Antoine Bécère, APHP, Clamart, France
2. Département de génétique, Laboratoire Cerba, Saint-Ouen l'Aumône, France

Mots clefs : DPNI, grossesse triple, aneuploïdie fœtale, trisomie 21, dépistage par ADNlc

Résumé :

Objectif : Évaluer la performance dans les grossesses triples du dépistage par ADN libre circulant (ADNlc) des trisomies 21, 18 et 13.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique incluant les femmes enceintes avec une grossesse triple et ayant bénéficié d'un dépistage par ADNlc entre le 1er Mai 2017 et le 15 Janvier 2020. Ce dépistage a été réalisé par séquençage massif en parallèle (Illumina, VeriSeq, V1). Les issues de grossesses ont été recherchées.

Résultats : Durant la période d'étude, 130 patientes avec une grossesse triple ont bénéficié d'un test par ADNlc. Trois résultats étaient non exploitables soit 2.3% des tests versus 0.22% dans la population de grossesses singletons et doubles (performance 2019, V1 Illumina sur 40273 tests). Trois tests par ADNlc étaient positifs, soit 2.3% (versus 1.3% dans la population de grossesses singletons et doubles) : 2 dépistages positifs pour la trisomie 21 dont un confirmé par le caryotype anténatal, 1 dépistage positif pour la trisomie 18 non confirmé par le caryotype (perdu de vu). Aucun cas de trisomie 13 n'a été rapporté dans la cohorte. Aucun faux négatif n'est à déplorer parmi les 89 grossesses (68%) dont l'issue était disponible.

Conclusion : En absence d'autre test de dépistage possible dans la population des grossesses triples, le dépistage par ADNlc, malgré une probable baisse d'efficacité (augmentation du nombre de test non exploitables, plus forte proportion de résultats positifs) est réalisable (absence de faux négatif). Une plus large cohorte est nécessaire afin de confirmer ces résultats.

Pièce jointe : résumé DPNI.docx

P180 : Rôle du site fragile FRA10B dans l'excès de délétions 10qter identifiées lors du dépistage de la trisomie 21 par test sur ADN libre circulant.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nicolas CHATRON (1), Marianne TILL (1), Caroline SCHLUTH-BOLARD (1), Damien SANLAVILLE (1)

1. Service de génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : DPNI, test ADNlc, del 10q, anomalies segmentaires, site fragile

Résumé :

L'utilisation de tests pangénomiques sur ADNlc pour le dépistage de la trisomie 21 rend possible la détection d'autres anomalies chromosomiques déséquilibrées. Les connaissances acquises de longue date sur la cytogénétique prénatale et les mosaïques confinées au placenta ont permis à l'ACLF d'établir des premières recommandations. Ainsi est-il recommandé, sous réserve de consentement de la patiente, de rapporter, en plus des trisomies 13,18 et 21, les trisomies 2, 8, 9, 14, 15, 16 et 22. L'ACLF a également proposé de rapporter les remaniements de structure compatibles avec une mécanique chromosomique connue (dérivé de translocation par exemple).

Depuis fin 2019, le CHU de Lyon a réalisé environ 3000 tests ADNlc avec la technologie Illumina VeriSeq v2 en appliquant la stratégie de rendu proposée par l'ACLF s'agissant des aneuploïdies sans rapporter de remaniements de structure. Sur les 18 résultats avec une anomalie de structure, 4 gains complets du bras 11q, une délétion centromérique du 5, deux gains presque complets du chromosome 1 et un profil avec anomalies multiples ont été jugés incompatibles avec une anomalie fœtale.

Sur les 10 profils restants, nous avons été surpris d'identifier une anomalie récurrente : 3 pertes télomériques du bras long du chromosome 10 de tailles comprises entre 12Mb et 25Mb. La délétion 10qter est responsable d'un syndrome associant une déficience intellectuelle habituellement modérée à une dysmorphie faciale, des malformations urogénitales et cardiaques. En anténatal, la présence de valves de l'urètre postérieur chez le garçon est évocatrice. Dans la littérature plus de 10 délétions d'environ 25Mb de cette région ont été identifiées par test ADNlc (Huijsdens-van Amsterdam *et al.* 2018, Van der Bogaert *et al.* 2021) sans qu'aucune n'ait pu être confirmée chez le fœtus. Huijsdens-van Amsterdam *et al.* ont pu démontrer dans leurs 4 observations la présence chez les mères d'une expansion constitutionnelle du site fragile FRA10B en 10q25 probablement responsable d'une perte maternelle en mosaïque faussement attribuée au fœtus lors du test ADNlc. L'expansion de ce site fragile dont la fréquence est estimée à 2,5% dans la population n'a jamais été impliquée en pathologie. Sur nos trois observations, l'une correspond au site FRA10B sans que la résolution de la technologie ne puisse l'exclure dans les deux autres. L'issue de grossesse est connue favorable pour l'une des patientes alors que les deux autres sont toujours en cours.

La décision de ne pas rapporter *a priori* les pertes à ce locus fait courir le risque de manquer une véritable délétion 10qter fœtale. De nouveaux développements bioinformatiques sont donc nécessaires pour espérer pouvoir distinguer ces deux situations et ainsi améliorer la valeur prédictive positive du test. En attendant pour investiguer l'origine maternelle de remaniement vu sur ADNlc, la question d'une ACPA maternelle reste posée avec le risque d'une mosaïque maternelle trop faible pour être identifiée.

Pièce jointe : Assises_DPNI_10q_v2.docx

P181 : Rendement de l'exome en prénatal, avec pipeline de détection des CNV, et contribution au pronostic pour 40 grossesses avec signes d'appel échographiques

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sébastien Moutton (1, 2), Ines Harzallah (3), Laure Raymond (1), Jérémie Mortreux (1), Patrice Bouvagnet (1, 4), Nada Houcinat (1), Marine Dancer (1), Vanna Geromel (1), Radoslava Saraeva-Lamri (1), Angeline Preto (1), Luc Druart (5, 6), Fabienne Prieur (3), Marine Lebrun (3), Francis Ramond (3), Rodolphe Dard (7), Aude Tessier (7), Benjamin Dauriat (8), Valentine Marquet (8), Constance Wells (9), Audrey Lamouroux (9), Caroline Deiller (9), Bruno Schaub (4), Renaud Touraine (3), Marie-Emmanuelle Naud-Barreyre (1)

1. Département de génétique, Laboratoire Eurofins Biomnis, Lyon, France
2. Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, Maison de Santé Protestante de Bordeaux Bagatelle, Talence, France
3. Service de génétique médicale, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France
4. Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, CHU de Martinique, Fort-de-France, France
5. Département de génétique, Laboratoire Eurofins Biomnis, Paris, France
6. Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, Hôpital Américain de Paris, Neuilly sur Seine, France
7. Service de génétique médicale, CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Poissy, France
8. Service de génétique médicale, CHU de Limoges, Limoges, France
9. Service de génétique médicale et foetopathologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : anomalie du développement, syndrome malformatif, prénatal, médecine foetale, exome, rendement diagnostique, pronostic, signes d'appel échographiques, grossesse pathologique

Résumé :

Introduction

L'analyse d'exome a pris une place prépondérante dans le bilan étiologique des syndromes malformatifs avec un rendement diagnostique pouvant être estimé entre 25 et 40% selon les études, leur ancienneté, le design (solo, trio, autre), le cadre diagnostique ou l'extension en recherche contribuant à identifier de nouveaux gènes et/ou nouveaux mécanismes physiopathologiques. Dans un premier temps, l'exome a été utilisé en période post-natale (patients vivants ou décédés dont post-IMG). Depuis quelques temps, la prescription s'est élargie au contexte prénatal devant des signes d'appel échographiques afin de tenter de préciser le pronostic de grossesses. Ce travail a pour but de contribuer à évaluer l'apport de l'exome, comprenant la détection des CNV, dans ce cadre.

Méthode

Les exomes ont été prescrits par différents médecins intervenant au sein de CPDPN entre juin 2020 et août 2021 inclus pendant ou après ACPA. Les interprétations ont été réalisées au laboratoire Eurofins Biomnis et au CHU de Saint-Etienne à l'aide de la plateforme bioinformatique SeqOne pour les SNV et un pipeline interne pour les CNV, après séquençage Illumina.

Résultats

Quarante analyses ont été réalisées. Il existait une atteinte de plusieurs organes dans 11 à 13 cas (2 cas diagnostiqués en cours de récupération de données complémentaires). Le motif principal d'atteinte d'organe isolée était une anomalie du corps calleux dans 9 cas (22,5%) sur 13 cas (32,5%) d'anomalies uniquement cérébrales. Dans 22/37 cas, la recevabilité d'une IMG pouvait s'envisager avant la prescription.

Au total, 10/40 diagnostics (25%) ont été posés dont 1 duplication intra-génique. Dans un autre cas, un variant chromosomique (vu en ACPA et sur le pipeline CNV) prédisposant aux troubles neurodéveloppementaux pouvait participer à l'anomalie isolée du corps calleux (sans autre cause identifiée).

Parmi les syndromes polymalformatifs, 4/11 à 6/13 diagnostics ont été posés ; parmi les anomalies du corps calleux isolées, 0/9 diagnostic posé (intérêt pour réduire le risque résiduel dans la majorité).

Concernant l'apport de l'exome pour le pronostic pour les 8 cas diagnostiqués avec données cliniques suffisantes :

- pour 6 cas, l'apport de l'exome a été principalement diagnostique, les signes en imagerie étaient déjà associés à un pronostic réservé ;
- dans 1 cas, le résultat a permis de rassurer le couple (polydactylie isolée des 4 extrémités) ;
- dans 1 cas, le résultat a permis de diriger la surveillance échographique et envisager un pronostic possiblement moins marqué (SLC26A2/DTDST).

Discussion

Il s'agit d'une cohorte hétérogène avec prescription débutante d'exome en prénatal rendant la pertinence des pourcentages limités. Plus les tableaux seront légers, plus le rendement diagnostique attendu diminuera. Des tests supplémentaires en cours vont enrichir la cohorte.

Il existe un intérêt à détecter les CNV pour le diagnostic et à une concertation régulière génétique-imagerie

pour préciser le pronostic.

Pièce jointe : Assises 2022 exome prenatal Biomnis abstract final.docx

P182 : CLIN-NGS et BIO-NGS, deux formations académiques de l'ANPGM répondant à l'enjeu fort de la prescription, et de l'analyse de variants issus de NGS d'exome ou de génome

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Cécile Rouzier (1), Marie-Pierre Buisine (2), Nadège Calmels (3), Morgane Plutino (1), Leclerc Julie (4), Martin Figeac (5), Emilie Ait Yahya (4), Jean Muller (6), Olivier Quenez (7), Antony Le Behec (8), Frédéric Tran Mau-Them (9), Amélie Piton (10), François Lecoquierre (11), Gael Nicolas (12), Eulalie Lasseaux (13), Pierre Blanc (14), Samira Saadi (1), Cécile Acquaviva-Bourdain (15), Jean-François Benoist (16), Pascale Richard (17), Juliette Nectoux (18), Guillaume Sarabay (19), Jérôme Bouligand (20), Lisa Golmard (21), Edwige Kasper (22), Ludovic Lacroix (23), Emmanuel Khalifa (24), Etienne Rouleau (23), Damien Vasseur (23), Nicolas Sallé (25), Jennifer Chatillon (25), Claude Houdayer (22), Christophe Philippe (26, 27), Pascale Saugier-Verber (22), Nicolas Sevenet (28)

1. Service de génétique médicale, Centre de référence des maladies mitochondriales CHU de Nice - Université Côte d'Azur, CNRS, INSERM, IRCAN, CHU Nice, Nice, France
2. Oncogénétique moléculaire Biochimie et Biologie Moléculaire HMNO FHU G4 Génomique Centre de Biologie Pathologie Génétique CHU de Lille, CHU Lille, Lille, France
3. Laboratoires de diagnostic génétique CHRU Strasbourg- Nouvel hôpital Civil 1 place de l'hôpital 67 091 STRASBOURG Cedex, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
4. UF Oncogénétique Moléculaire Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire Centre de Biologie Pathologie CHU Lille, CHU Lille, Lille, France
5. Centre de Biologie Pathologie Génétique (CHU de Lille), Université de Lille, Lille, France
6. Laboratoire de Génétique Médicale (U1112) Laboratoires de Diagnostic Génétique (HUS) Bioinformatique Médicale appliquée au Diagnostic (UF7363), CHU Strasbourg, Strasbourg, France
7. INSERM U1245, Université de Rouen, Rouen, France
8. UF7363 Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), 1, place de L'hôpital 67091 Strasbourg, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
9. UF6254 Innovation en Diagnostic Genomique des Maladies Rares Bat B3, 15 boulevard du Maréchal de Lattre de Tassigny 21000 Dijon, France, CHU Dijon, Dijon, France
10. Laboratoires de diagnostic génétique CHRU Strasbourg- Nouvel hôpital Civil 1 place de l'hôpital 67 091 STRASBOURG Cedex, CHU Strasbourg, Strasbourg, France
11. Laboratoire de génétique moléculaire Service de génétique CHU de Rouen 1 Rue de Germont 76031 ROUEN CEDEX, CHU Rouen, Rouen, France
12. Service de Génétique et Centre National de Référence pour les Malades Alzheimer Jeunes, CHU de Rouen et Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, CHU Rouen, Rouen, France
13. Laboratoire de Génétique Moléculaire Place Amélie Raba Léon 33076 BORDEAUX Cedex, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
14. Laboratoire de biologie médicale multisite SeqOIA SeqOIA 14 Rue Maria Hélène Vieira da Silva 75014 PARIS, APHP, Paris, France
15. Service de Biochimie et Biologie Moléculaire - UM Pathologies Héritaires du Métabolisme et du Globule Rouge - Hospices Civils de Lyon, Hospices civils de Lyon, Lyon, France
16. Service de Biochimie-Hormonologie Biochimie-Hormonologie CHU Paris - Hôpital Robert Debré 48 boulevard Sérurier 75019 PARIS, APHP Robert Debré, Paris, France
17. UF Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique Hopital Pitié Salpêtrière, Batiment de la Pharmacie 47-83 Bd de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13, FR, APHP Pitié Salpêtrière, Paris, France
18. Service de génétique et biologie moléculaires Biologie, Pharmacie, pathologie CHU Paris Centre - Hôpital Cochin, Site Cochin 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 PARIS, APHP Cochin, Paris, France
19. Arnaud de Villeneuve Hospital, Laboratory of rare and autoinflammatory genetic diseases, Centre de référence des maladies auto-Inflammatoires et des amyloses d'origine inflammatoire (CEREMAIA), Montpellier University, Montpellier University Hospital, Montpellier, France., CHU Montpellier, Montpellier, France
20. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay, APHP Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France
21. Unité d'oncogénétique, Institut Curie, Paris, Institut Curie, Paris, France
22. Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245 et CHU de Rouen, Département de Génétique, Centre Normand de Génomique et Médecine Personnalisée, FHU Génomique G4, CHU Rouen, Rouen, France
23. Département de Biologie et Pathologie Médicales, Gustave Roussy, Villejuif, France, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
24. Unité de Pathologie moléculaire, Institut Bergonié, Bordeaux, Institut Bergonié, Bordeaux, France
25. Diagnostic & Genomics Group, France, Agilent Technologies France, Paris, France
26. Laboratoire de génomique médicale UF6254, Plate-forme de Biologie Hospitalo-Universitaire, CHU Dijon, Dijon, France, CHU Dijon, Dijon, France
27. INSERM U1231, Equipe GAD, Université de Bourgogne, F-21000, Dijon, France, Université de Bourgogne, Dijon, France
28. Unité d'oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux cedex, France

Mots clefs : NGS, formation, ANPGM, WES, WGS, PFMG

Résumé :

Introduction

Le séquençage à haut débit (NGS) en panels larges, exomes ou génomes entraîne la caractérisation d'un nombre croissant de variants dont il convient d'interpréter la pathogénicité en vue d'établir leur utilité clinique. L'enjeu actuel n'est plus la génération des données mais bien leur analyse, leur filtration et l'interprétation de variants sélectionnés. L'ANPGM a construit deux parcours de formation académique, CLIN-NGS à destination des cliniciens prescripteurs, et BIO-NGS, formation technique et scientifique sur l'analyse de variants issus de NGS d'exome ou de

génomique, à destination des biologistes et généticiens médicaux.

Méthodologie

Chaque parcours de formation est spécifique : CLIN-NGS, en e-learning, comprend 3 séquences dédiées à la juste prescription, la présentation technique et l'analyse des résultats. La formation BIO-NGS fait, elle, intervenir 30 oratrices et orateurs, impliquant 8 sociétés savantes ou groupes professionnels dont l'ANPGM mais également l'association BioInfoDiag, le réseau AchroPuce, le réseau NGS-Diag, l'ACLF (Association des Cytogénéticiens de Langue Française), le GGC (Groupe Génétique et Cancer), les filières de santé Maladies Rares et le GFCO (Groupe Francophone de Cytogénomique Oncologique). Ces deux formations sont organisées sous l'égide de la FFGH (Fédération Française de Génétique Humaine), et agréées pour le DPC (Développement Professionnel Continu) sur la base des orientations nationales prioritaires. La formation CLIN-NGS est disponible par périodes de 3 mois plusieurs fois dans l'année, tandis que pour BIO-NGS, deux sessions sont organisées chaque année (printemps-automne).

Progression pédagogique

Si CLIN-NGS, condensée en 3 heures, aborde les notions essentielles du séquençage haut débit, la formation BIO-NGS permet quant à elle sur 14h de formation de s'approprier en profondeur les subtilités du séquençage haut débit, parmi lesquelles un état des lieux des technologies, des stratégies d'analyse des données et pipelines bioinformatiques, les recommandations d'interprétation des variants, ainsi que les notions de pénétrance incomplète et de facteur de risque. La formation comprend également des ateliers pratiques simultanés d'analyse de données (exomes/génomiques/RNA-Seq) illustrés par des cas cliniques, organisés par filières de maladies rares ou de dispositifs nationaux (oncogénétique, génétique tumorale).

Résultats

Concernant CLIN-NGS, plus de 60 cliniciens se sont formés sur 18 mois, tandis que pour BIO-NGS, en deux sessions de formation, plus de 140 professionnels ont suivi l'entièreté de la formation. Ils proviennent de l'ensemble des filières maladies rares ou cancer, et présentent l'ensemble des statuts (PUPH, MCUPH, Assistant et CCA, internes et ingénieurs). Les objectifs des formations, le profil des apprenants, les résultats des évaluations pré- et post-formation ainsi que ceux des questionnaires de satisfaction seront présentés.

P183 : Recommandations NGS-DIAG : Compte-rendu d'examens de séquençage pangénomiques

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Eulalie LASSEAUX (1), Boris KEREN (2), Laurent PASQUIER (3), Jean MULLER (4), Cécile ROUZIER (5), Caroline SCHLUTH BOLARD (6), Nelly BURNICHON (7), Samira SAADI (8), Amélie PITON (9), Laurent CASTERA (10), Gaël NICOLAS (11), Pascale SAUGIER-VEBER (12), Pierre BLANC (13)

1. Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
2. Département de génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP.Sorbonne Université LBMMS SeqOIA, Paris, France
3. Service de Génétique, CRDI, CHU Hôpital Sud, Rennes, RENNES, France
4. Laboratoires de diagnostic génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France
5. Service de génétique Médicale, UCA, CHU de Nice, Nice, France
6. Institut de Génétique Médicale d'Alsace, laboratoires de diagnostic génétique service de cytogénétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
7. Laboratoire de Génétique Moléculaire; Inserm U970 Centre de Recherche Cardiovasculaire - PARCC HEGP, APHP, Paris, France
8. Service de génétique médicale, Centre de référence des maladies mitochondriales, CHU de Nice - Université Côte d'Azur, CNRS, INSERM, IRCAN, Nice, France
9. Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Laboratoires de diagnostic génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France
10. Laboratoire de biologie et de génétique du cancer, Centre de Lutte contre le Cancer François Baclesse, CAEN, France
11. Service de Génétique et Centre National de Référence pour les Maladies Alzheimer Jeunes, CHU de Rouen et Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, Université de Rouen; CHU de Rouen, ROUEN, France
12. Service de génétique et centre de référence anomalies du développement, FHU G4 Génomique, Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, CHU Rouen, ROUEN, France
13. Laboratoire SeqOIA, Laboratoire SeqOIA, Paris, France

Mots clefs : Recommandations, compte-rendu, séquençage pangénomique

Résumé :

Les présentes recommandations s'inscrivent dans la continuité de celles de l'ANPGM (BP-ANPGM_009 : *élaboration d'un compte rendu de résultats obtenus par NGS*) qu'elles étendent pour les examens de séquençage haut-débit à caractère pangénomique (exome, génome, transcriptome...).

Elles comportent une notice technique abordant les principales problématiques rencontrées dans cette gamme d'examen ainsi que trois comptes rendus, fournis à titre d'exemples (un pour le séquençage d'exome, deux pour le séquençage de génome).

Le contenu des comptes rendus est soumis aux exigences normatives et réglementaires, en particulier, la Norme NF EN ISO 15189 et le SH-REF02, ainsi que l'arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.

Ces recommandations décrivent les notions qui doivent figurer sur la première page du compte rendu (identification de l'examen, indication de l'examen, méthode d'analyse, résultat, interprétation et conclusion) ainsi que les items qui peuvent être ajoutés en annexe du compte rendu (méthode analytique, limites techniques, performances de l'examen, périmètre effectif de l'interprétation des données, qualité, politique analytique et post-analytique du laboratoire).

Ces recommandations abordent également la gestion des variations de signification incertaine (VSI), la gestion des variations secondaires et incidentes ainsi que la gestion de la flexibilité des comptes rendus.

Ces nouvelles recommandations s'inscrivent dans l'évolution continue des examens de séquençage, et permettent d'avoir une trame qui respecte les réglementations et qui peut

s'adapter à l'organisation de chaque laboratoire.

Pièce jointe : Abstract Assises 2021 Recommandations NGS-DIAG Compte-rendu d'examens de séquençage pangénomiques.docx

SF01 : MBD4 : un nouveau gène de prédisposition aux mélanomes uvéaux

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marine Le Mentec (1), Marie-Charlotte VILLY (2), Anne-Céline Derrien (3), Lisa Golmard (4), Alexandre Houy (3), Sophie Piperno-Neumann (5), Alexandre Matet (6), Dominique Stoppa-Lyonnet (1), Nathalie Cassoux (6), Marc-Henri Stern (3), Rodrigues Manuel (5), Chrystelle Colas (1)

1. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France
2. Génétique, Institut Curie, Paris, France
3. U830 DRUM, Institut Curie, Paris, France
4. Génétique, Institut Curie, Paris, France
5. Oncologie Médicale, Institut Curie, Paris, France
6. Chirurgie Oncologique - Ophtalmologie, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : MBD4, mélanome uvéal, oncogénétique

Résumé :

Les mélanomes uvéaux (MU) sont des tumeurs malignes rares généralement de mauvais pronostic. La plupart d'entre eux ont une faible charge mutationnelle, mais certains présentent un taux important de transitions CpG > TpG associé à une inactivation tumorale du gène *MBD4*. Nous avons déjà rapporté un patient atteint d'un MU porteur d'une altération pathogène constitutionnelle de ce gène dont la tumeur, hypermutée et avec une signature spécifique, a bien répondu à un traitement par immunothérapie [1]. Par la suite, 11 autres patients atteints de MU et porteurs d'un variant pathogène constitutionnel du gène *MBD4* ont été identifiés. Cette série a permis d'estimer le risque relatif de MU associé aux altérations *MBD4* à 9,15 (4,24 – 19,73) [2]. Des variants pathogènes bi-alléliques constitutionnels de ce gène ont été également rapportés chez des patients atteints de polyposes digestives et de leucémies aiguës [3]. Le gène *MBD4* a été inclus dans le panel diagnostique « mélanome uvéal » de l'Institut Curie en juin 2021 et 2 nouveaux patients ont été identifiés.

Nous avons colligé les antécédents personnels et familiaux de ces 14 patients porteurs d'une altération monoallélique du gène *MBD4* identifiés à l'Institut Curie afin de mieux caractériser le spectre tumoral associé à cette prédisposition. Ces informations ont été recueillies lors d'un entretien individuel avec les patients lorsque cela était possible, sinon à partir des dossiers médicaux.

L'âge médian au diagnostic de mélanome uvéal de ces patients porteurs d'un variant pathogène du gène *MBD4* est de 55 ans (36-87) ; il n'est pas significativement plus jeune que dans les cas sporadiques (âge médian 55 ans). Seuls deux patients ont eu un autre cancer : un cancer papillaire de la thyroïde et un cancer du sein *in situ*. Aucun patient ne rapporte de polypes colorectaux. Il n'existe aucun antécédent familial de MU ; en revanche divers autres types de cancers sont décrits chez les apparentés.

Aucun des 14 patients ne présentait d'atteinte bilatérale ou d'antécédent familial de MU. Malgré un RR de 9,15, cette observation n'est pas inattendue du fait de la faible incidence du MU dans la population générale (500 à 600 nouveaux cas par an en France). Néanmoins, nous avons choisi de proposer un test génétique aux apparentés et de discuter d'une surveillance ophtalmologique chez ceux qui seraient porteurs. La recherche d'un second événement sur le gène *MBD4* et de la signature spécifique sur les autres tumeurs survenues chez les apparentés pourrait aider à préciser l'étendue du spectre tumoral liés aux variants pathogènes de ce gène et à interpréter les variants de signification inconnue. Enfin, malgré leur rareté, l'identification de ces patients est cruciale vu l'enjeu thérapeutique dans le cadre de ces tumeurs de mauvais pronostic.

1. Rodrigues M, et al Nat Commun. 2018 May
2. Derrien AC, et al. J Natl Cancer Inst. 2021 Jan
3. Sanders MA, et al. Blood. 2018 Oct

Pièce jointe : RESUME ASSISES 2022 FINAL.docx

SF02 : Bilan d'un an d'activité de consultation d'information systématique de génétique en oncologie pédiatrique à l'ère du séquençage très haut débit

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Fatoumata Simaga (1), Fatoumata Simaga (1), Franck Bourdeaut (2), Isabelle Aerts (2), Yassine Bouchoucha (2), Camille Cordero (2, 3), Olivier Delattre (2, 4), François Doz (2, 5), Valérie Laurence (3), Lauriane Lemelle (2), Amaury Leruste (2), Julien Masliah-Planchon (4), Lucy Metayer (2), Daniel Orbach (2, 6), Hélène Pacquement (2, 6), Coralie Peter (2), Gaëlle Pierron (4), Maria Rodriguez Cortina (2, 7), Gudrun Schleiermacher (2), Etienne Seigneur (2, 7), Dominique Stoppa-Lyonnet (1, 5), Sarah Winter (2), Marion Gauthier-Villars (1, 6), Chrystelle Colas (1, 6)

1. Génétique Oncologique, Institut Curie Paris, Paris, France
2. Centre d'oncologie SIREDO (Soins, Innovation, Recherche en cancérologie de l'Enfant, l'Adolescent et l'adulte jeune), Institut Curie Paris, Paris, France
3. Unité AJA (Adolescents/Jeunes Adultes), Institut Curie Paris, Paris, France
4. Unité de Génétique Somatique, Institut Curie Paris, Paris, France
5. Faculté de médecine, Université de Paris, Paris, France
6. Université, PSL, Paris, France
7. Unité de Psycho-Oncologie, Institut Curie Paris, Paris, France

Mots clefs : Oncogénétique, pédiatrie, AJA, FMG2025

Résumé :

Depuis Septembre 2020, des consultations d'information de génétique ont été mises en place à titre systématique en oncologie pédiatrique au sein du Centre d'Oncologie SIREDO de l'Institut Curie à Paris. Ces consultations s'inscrivent dans le parcours de soins des enfants et adolescents-jeunes adultes (0-25 ans) pris en charge pour une tumeur maligne ou un lymphome. Lorsqu'une prédisposition est suspectée, les patients sont orientés par les oncologues vers une consultation de génétique « classique ». Pour les autres, une consultation d'information systématique par une conseillère en génétique a lieu dans les premiers mois de la prise en charge, lors d'une hospitalisation, ou en téléconsultation.

Cet entretien court permet de préciser les éventuels antécédents tumoraux familiaux. Si une analyse génétique constitutionnelle est finalement indiquée, la famille est orientée vers le circuit classique de consultation oncogénétique.

Cet entretien est également l'occasion d'expliquer que des études génétiques tumorales ayant pour objectif d'affiner le diagnostic, le pronostic et/ou d'identifier de potentielles cibles thérapeutiques sont effectuées, parfois dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (FMG2025) et peuvent comporter un volet constitutionnel. Ces études peuvent donc mettre en évidence des altérations sur des gènes de prédisposition en lien ou non (découverte incidente) avec l'histoire personnelle et/ou familiale de l'enfant.

En parallèle de ces consultations, ont été mis en place des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de génétique pédiatrique. Elles réunissent des pédiatres et généticiens, une conseillère en génétique, une psychologue et un pédopsychiatre. Ces RCP permettent de discuter des dossiers nécessitant des analyses génétiques tumorales et/ou constitutionnelles complémentaires, y compris dans le cadre des préindications d'oncogénétique FMG2025 en amont de la RCP nationale, ou des dossiers de patients pour lesquels une altération génétique a été identifiée afin d'établir des recommandations de soins et de surveillance. Y sont également discutés les demandes de tests présymptomatiques chez les mineurs.

Nous rapportons notre expérience dans la mise en place de ces consultations d'information et de cette

RCP. Au total, de septembre 2020 à septembre 2021, sur environ 336 nouveaux patients du centre SIREDO, 167 sont concernés par ces consultations d'information génétique et 74 ont été rencontrés. Pour 18, il s'agissait d'une pré-indication théranostique dans le cadre de FMG2025. Dix patients ont été orientés secondairement vers une consultation de génétique classique du fait de critères familiaux ou devant l'identification d'altérations sur des gènes de prédisposition lors d'études à visée théranostique.

Par ailleurs 16 RCP ont permis de discuter 77 dossiers dont 60 internes à l'Institut Curie et 17 demandes d'avis extérieurs. Cela souligne l'importance de la mise en place d'une RCP nationale de génétique pédiatrique.

Pièce jointe : Abstract final 23-09-2021.docx

SF03 : Exome diagnostique en Oncogénétique : retour sur deux ans d'expérience à Rouen

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Margaux CLEMENT LE CHOISMIER (1), Edwige KASPER (2), Céline DERAMBURE (2), Jacqueline BOU (2), Emilie BOUVIGNIES (2), Eva GALATEAU (2), Nathalie PARODI (2), Maud BRANCHAUD (2), Sophie COUTANT (2), Jean Christophe SABOURIN (3), Isabelle TOURNIER (2), Gaelle BOUGEARD (2), Stéphanie BAERT DESURMONT (1), Thierry FREBOURG (4), Claude HOUDAYER (2)

1. (1) Département de Génétique, Centre de Génomique et de Médecine personnalisée de Normandie, Inserm U1245, FHU G4 génomique, CHU Rouen, ROUEN, France
2. (1) Département de Génétique, Centre de Génomique et de Médecine personnalisée de Normandie, Inserm U1245, FHU G4 génomique, CHU Rouen, Rouen, France
3. (2) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologique et Inserm U1245, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée , , CHU Rouen, Rouen, France
4. (1) Département de Génétique, Centre de Génomique et de Médecine personnalisée de Normandie, Inserm U1245, FHU G4 génomique, (*) ce travail est dédié à la mémoire du Pr. FREBOURG., CHU Rouen, ROUEN, France

Mots clefs : Exome, Diagnostic, Oncogénétique, POT1

Résumé :

Le séquençage d'exome est un apport majeur au diagnostic génétique des maladies rares, mais il reste à évaluer en oncogénétique. Ainsi, depuis 2 ans, un exome constitutionnel est réalisé dans les indications suivantes : 1) forme néonatale ou cancer « de l'adulte » chez l'enfant 2) cancers primitifs multiples avant 31 ans 3) association à des éléments syndromiques 4) tumeurs exceptionnelles de déterminisme génétique non connu 5) agrégation familiale suspecte d'une forme Mendélienne non expliquée par un gène diagnostique. Les exomes sont préparés sur le Magnis (Agilent), séquencés sur Nextseq (Illumina) et les données disponibles à l'interprétation en 3 jours.

Cinquante-six exomes ont été analysés en 2 ans. Des variants pathogènes ont été trouvés dans des gènes connus pour des patients n'ayant pas eu de panel préalable. Des variants prédits délétères ont été identifiés dans des gènes de réparation, suggérant un oligogénisme. Deux présentations familiales sont à distinguer. Dans la première, le cas index a présenté un angiomyolipome épithélioïde retro-péritonéal à l'âge de 34 ans. Sa sœur a présenté 6 mélanomes à 29 ans puis une leucémie lymphoïde chronique (LLC) à 30 ans. Aucune histoire de cancer n'est connue dans la branche paternelle mais dans la branche maternelle un oncle et le grand-père ont développé un cancer colorectal, tandis que la grand-mère est décédée d'une leucémie. Une variation faux sens c.851A>G, p.(Asp284Gly) de *POT1* a été identifiée à l'état hétérozygote chez le cas index et sa sœur.

Dans la deuxième famille, le cas index a présenté un carcinome papillaire de la thyroïde à 29 ans et un gliome de bas grade à 34 ans, la mère un cancer à grandes cellules médiastinal et le père un cancer du rein. Une tante maternelle a développé un adénocarcinome bronchique. La variation faux sens c.322G>A, p.(Gly108Arg) de *POT1* a été identifiée à l'état hétérozygote chez le cas index et associée à une perte d'hétérozygotie dans la tumeur médiastinale de sa mère.

POT1 appartient au complexe *Shelterin* de protection des télomères. Des variations constitutionnelles pathogènes ont été rapportées dans des agrégations de mélanomes cutanés, d'angiosarcomes, de cancers de la thyroïde, de gliomes et de LLC. Les phénotypes familiaux rapportés ici sont en accord, les variants identifiés sont prédits délétères et expliquent probablement les histoires familiales, mais restent à valider en fonctionnel.

L'analyse d'exome pointe des gènes peu ou pas documentés. Or, les onco-généticiens se basent sur des risques tumoraux établis sur de grandes séries pour codifier la prise en charge. Il sera intéressant de voir si

les réponses biologiques apportées par l'exome se traduiront en clinique. Alternativement, les efforts pourraient porter sur des panels diagnostiques optimisés par l'inclusion des introns et régions promotrices et/ou le couplage à une analyse de transcrits ciblée afin de maximiser la puissance diagnostique sur les gènes dont le risque tumoral est connu.

SF04 : L'haploinsuffisance du gène SRSF1 est responsable d'une nouvelle forme syndromique de retard de développement incluant un habitus marfanoïde avec déficience intellectuelle

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Aurore Garde (1, 2), Elke Bogaert (3), Thierry Gautier (4), Fatima El It (2), Frederic Tran Mau-Them (2), Christophe Philippe (2), Hana Safraou (2), Beth Hudson (5), Arnold Munnich (6, 7), Claude Besmond (7), Kimberly Nugent (8), Elizabeth Roeder (8), Aurélien Trimouille (9, 10), Sophie Naudion (9), Marine Legendre (9), Martine Doco Fenzy (11), Marco Seri (12), Francesca Montanari (13), Alison Yeung (14), Tadahihiro Mitani (15), Posey Jennifer E. (15), James Lupsk (15), Claudia Cesario (16), Michele Pinelli (17), Nicola Brunetti-Pierri (17), Trine Maxel Juul (18), Charlotte Bransch Andersen (18), Michael Lyons (19), Raymond Louie (19), Elizabeth Roeder (15), Kimberly Nugent (20), David Geneviève (21), Vincent Gatinois (21), Flavio Faletra (22), Luciana Musante (22), Kate Mowrey (23), Hope Northrup (23), Pontus LeBlanc (3, 24), Emma Van Reempts (3, 25), Nika Schuermans (3, 25), Patrick Callier (2, 26), Anne-Laure Mosca-Boidron (2, 26), Nathalie Marle (26), Dimitri Hemelsoet (27), Anne-Sophie Dennoné-Pichon (2), Ange-Line Bruel (2), Christel Thauvin-Robinet (28, 2), Laurence Faivre (1, 2), Jérôme Govin (4), Bart Dermaut (3, 25)

1. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU TRANSLAD, CHU de Dijon, Dijon, France
2. Inserm UMR1231 GAD, Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne, Dijon, France
3. Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgique
4. Inserm U1209, CNRS UMR 5309, Université Grenoble Alpes, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, France
5. GeneDx, GeneDx, Gaithersburg, Etats-Unis
6. Service de génétique médicale, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
7. INSERM UMR1163, Institut Imagine, Université Paris Descartes, Paris, France
8. Departments of Pediatrics and Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, San Antonio, Etats-Unis
9. Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
10. Laboratoire MRGM, INSERM U1211, Université de Bordeaux, Bordeaux, France
11. Service de Génétique, CHU de Reims, Reims, France
12. Medical Genetics Unit, St. Orsola-Malpighi, University of Bologna, Bologne, Italie
13. Medical Genetics Unit, St. Orsola-Malpighi, University of Bologna, Bologne, France
14. Victorian Clinical Genetics Services, The Royal Children's Hospital, Melbourne, Australie
15. Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Etats-Unis
16. Laboratory of Medical Genetics, Department of Laboratories, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italie
17. Department of Translational Medicine, Section of Pediatrics, Federico II University, Naples, Italie
18. Department of Clinical Genetics, Odense University Hospital, Odense, Danemark
19. Greenwood Genetic Center, Greenwood Genetic Center, Greenwood, Etats-Unis
20. Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, France
21. Département de Génétique Médicale, Maladies rares et Médecine Personnalisée, CHRU de Montpellier, Montpellier, France
22. Institute for Maternal and Child Health, IRCCS, Burlo Garofolo, Trieste, Italie
23. Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics, McGovern Medical School, University of Texas Health Science Center at Houston, Texas, Etats-Unis
24. Department of Biomolecular Medicine, Ghent University, Ghent, Belgique
25. Department of Biomolecular Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgique
26. Laboratoire de Génétique Chromosomique et Moléculaire, Plateau Technique de Biologie, CHU de Dijon, Dijon, France
27. Department of Neurology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgique
28. Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares, FHU TRANSLAD, CHU de Dijon, Dijon, France

Mots clefs : SRSF1, retard de développement, déficience intellectuelle, habitus marfanoid

Résumé :

SRSF1 (également connue sous le nom de ASF/SF2) est une protéine non-snRNP fortement conservée sur le plan phylogénétique appartenant à la famille SR. Elle contient deux domaines RRM (RNA Recognition Motif) capables de reconnaître l'ARN messager, et représente un régulateur important de l'épissage constitutif et alternatif. La surexpression somatique de SRSF1 a été mise en évidence dans plusieurs tumeurs humaines, dont le cancer du sein. Les effets des variations germinales pathogènes de SRSF1 n'ont jamais été décrits auparavant.

Grâce à un partage international des données, nous avons rassemblé 16 patients porteurs de variations germinales de SRSF1 incluant 2 variations non-sens, 4 variations entraînant un décalage du cadre de lecture avec codon stop prématuré, 7 variations faux-sens et une microdélétion, avec un phénotype compatible. Dans la majorité des cas, ces variations sont survenues *de novo*. Dans une famille une mosaïque germinale a été suspectée pour expliquer la récurrence chez un frère et une sœur. Les principales caractéristiques cliniques retrouvées sont : retard de développement, déficience intellectuelle (DI), hypotonie, troubles du comportement, anomalies squelettiques et cardiaques. Trois des 16 patients présentaient un habitus marfanoïde avec difficultés d'apprentissage ou DI.

Pour déterminer le mécanisme sous-jacent des variations faux-sens, nous avons exploité un test d'épissage *in vivo* précédemment établi chez la drosophile. La surexpression spécifique à l'œil de SF2, gène orthologue de SRSF1 chez la drosophile, induit un phénotype oculaire sévère dû à l'épissage incorrect de gènes clés impliqués dans le développement normal de l'œil. Nous avons constaté que la surexpression de SRSF1 humain répliquait ce phénotype alors que la forme *ad hoc* de SRSF1 déficiente en épissage perdait cette capacité. Nous avons utilisé cet essai fonctionnel pour tester la fonction potentielle de 2/7 variations humaines dans SRSF1, c'est-à-dire p.(G40V) et p.(V160M), situées dans les domaines RRM. Comme ces variations ont perdu leur capacité à perturber le développement normal de l'œil lors de leur surexpression, le mécanisme pathogénique sous-jacent est cohérent avec une haplo-insuffisance. Grâce à des données de modélisation *insilico*, des données RNA-seq issues de patients

porteurs de variations pathogènes et de notre modèle *in vivo* ainsi que des tests de localisation, nous avons exploré les mécanismes responsables d'haploinsuffisance liée aux variations faux-sens.

Avec ce travail, nous rapportons la première cohorte de patients porteurs de variations germinales dans le gène SRSF1, responsable d'une nouvelle forme syndromique de retard de développement

Pièce jointe : Abstract SRSF1_vf.docx

SF05 : Un défaut d'acquisition d'identité neuronale lié au facteur PRDM13 cause un dysfonctionnement néonatal du tronc cérébral avec hypoplasie cérébelleuse

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marion Coolen (1), Nami Altin (1), Karthyayani Rajamani (1), Eva Pereira (1), Karine Siquier-Pernet (1), Maria Emilia Puig-Lombardi (2), Giulia Barcia (1), Aurore Pouliet (3), Antonio Rausell (4), Féréchté Razavi (5), Patrick Nitschké (6), Marianne Yvert (7), Annie Laquerrière (8), Nathalie Boddaert (9), Antoinette Gelot (10), Marine Legendre (11), Lydie Burglen (1), Sebastien Moutton (12), Vincent Cantagrel (1)

1. Developmental Brain Disorders Laboratory, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
2. Plateforme de bioinformatique, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
3. Plateforme de Génomique, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
4. Clinical bioinformatics Laboratory, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
5. Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
6. Plateforme de bioinformatique, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
7. CPDPN, Pôle mère enfant, Maison de Santé Protestante Bagatelle, Bordeaux, France
8. Anatomie et cytologie pathologiques, CHU Rouen, Rouen, France
9. Département de radiologie pédiatrique, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
10. Anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
11. Génétique Médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
12. CPDPN, Pôle mère enfant, Maison de Santé Protestante Bordeaux Bagatelle, Bordeaux, France

Mots clefs : Cervelet, Tronc cérébral, Hypoplasie pontocérébelleuse, ataxie, déficience intellectuelle, PRDM13, neurodéveloppement

Résumé :

Les hypoplasies pontocérébelleuses (HPC) forment un groupe de maladies caractérisées par une hypoplasie, ou atrophie précoce, du cervelet et du tronc cérébral. Ce sont des maladies essentiellement génétiques récessives, impliquant des développements moteur et cognitif extrêmement limités et généralement une mortalité infantile. Il y a actuellement près de 20 gènes identifiés comme mutés et responsables de ces pathologies mais pour une part importante des patients il n'y a pas de diagnostic étiologique. Nous avons identifié quatre familles avec des patients présentant à la naissance des troubles du système nerveux autonome touchant la respiration et la déglutition, suivis d'une quasi absence de développement moteur et cognitif. L'IRM cérébrale de ces patients a identifié une hypoplasie précoce du cervelet éventuellement associée à une hypoplasie du tronc. Les examens anatomo-pathologiques de fœtus issus de deux familles ont révélé une atteinte du cervelet et du pont de type HPC, associée à des anomalies du bulbe rachidien dont une hypoplasie majeure du noyau de l'olive inférieure.

L'analyse de ces familles par séquençage d'exome entier a mis en évidence des mutations récessives du gène *PRDM13*. Celui-ci code un répresseur de la chromatine essentiel pour la spécification de sous-types neuronaux dans la rétine et la moelle épinière de souris mais pour lequel un rôle dans le développement cérébral n'avait, jusqu'à présent, jamais été mis en évidence. L'exploitation de données d'expression par séquençage d'ARN en cellule unique et par la réalisation d'hybridation *in situ* chez l'homme a permis de montrer que *PRDM13* est exprimé fortement durant une période courte de développement (autour de 8 semaines post-conception) dans la zone germinative ventriculaire cérébelleuse qui donne naissance aux neurones GABAergiques. Nous avons ensuite modélisé la perte de fonction de ce gène chez le poisson-zèbre. Dans cet organisme, *prdm13* présente un territoire d'expression comparable à ce qui est observé chez l'homme, au niveau du rhombencéphale. Nous avons montré que le poisson mutant pour *prdm13* présente aux stades larvaires une réduction du nombre de cellules de Purkinje et une perte de sous-populations neuronales spécifiques dans le tronc cérébral, plus particulièrement une absence totale du noyau de l'olive inférieure. L'ensemble de ces données démontre l'implication d'un nouveau gène, *PRDM13*, dans la mise en place du cervelet et du tronc cérébral et dont les mutations bi-alléliques causent une nouvelle forme d'hypoplasie pontocérébelleuse.

SF06 : Variations bi-alléliques de BRAT1 : étude du spectre phénotypique et des corrélations phénotype-génotype à partir de 56 nouveaux cas

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Camille Engel (1), Stéphanie Valence (2), Geoffroy Delplancq (1), Emanuele Agolini (3), Fowzan Sami Alkuraya (4), Valentina Baglioni (5), Irene Bagnasco (6), Enrico Silvio Bertini (7), Elise Brischoux-Boucher (1), Ange-Line Bruel (8), Alfredo Brusco (9, 10), Christelle Cabrol (1), Jong-Hee Chae (11), Murim Choi (12), Maria Roberta Cilio (13), Marie-Coralie Cornet (14), Christine Coubes (15), Olivier Danhaive (16), Valérie Delague (17), Marilena Carmela Di Giacomo (18), Martine Doco-Fenzy (19), Harmut Engels (20), Marion Gérard (21), Joseph Gleeson (22, 23), Joanna Goffeney (24), Frederike L. Harms (25), Henry Houlden (26), Michele Iacomino (27), Rauan Kaiyrzhanov (26), Soo Yeon Kim (28), Dror Kraus (29), Paul Kuentz (30), Kerstin Kutsche (31), Damien Lederer (32), Lauren Massingham (33), Reza Maroofian (26), Cyril Mignot (34), Déborah Morris-Rosendahl (35), Lakshmi Nagarajan (36, 37), Sylvie Odent (38), Jennifer Neil Partlow (39), Laurent Pasquier (40), Lynette Penney (41), Gianluca Piccolo (42), Christophe Philippe (43), Cathryn Poulton (44), Audrey Putoux (45), Marlène Rio (46), Christelle Rougeot (47), Vincenzo Salpietro (48, 49), Ingrid Scheffer (50, 51), Rachel Straussberg (52, 53), Siddharth Srivastava (54), Vincenzo Salpietro (48, 49), Pasquale Striano (55, 48), Enza Maria Valente (56), Lionel Van Maldergem (1), Perrine Venot (57), Laurent Villard (58), Matias Wagner (59, 60), Maha S. Zaki (61), Federico Zara (55, 48), Lydie Burglen (62), Juliette Piard (1)

1. Centre de Génétique Humaine, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Université de Franche-Comté, Besançon, France
2. Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital Armand Trousseau, APHP Sorbonne Université, Paris, France
3. Laboratory of Medical Genetics, Department of Laboratories, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italie
4. Department of Genetics, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Arabie saoudite
5. Department of Human Neurosciences, Institute of Child and Adolescent Neuropsychiatry, Sapienza University of Rome, Rome, Italie
6. Division of Neuropsychiatry, Epilepsy Center for Children, Martini Hospital, Turin, Italie
7. Unit of Muscular and Neurodegenerative Disorders, Department of Neurosciences, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italie
8. Inserm UMR 1231 GAD « Génétique des Anomalies du Développement », Université de Bourgogne, Dijon, France
9. Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italy, Torino, Italie
10. Medical Genetics Unit, Città della Salute e della Scienza University Hospital, Torino, Italie
11. Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Corée du Sud
12. Department of Biomedical Sciences, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Corée du Sud
13. Department of Pediatrics, Saint-Luc University Hospital, Catholic University of Louvain, Bruxelles, Belgique
14. Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, San Francisco, Etats-Unis
15. Département de Génétique Médicale, Maladies Rares et Médecine Personnalisée, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, Montpellier, France
16. Department of Neonatology, Cliniques Universitaires Saint Luc, Bruxelles, Belgique
17. INSERM, MMG, UMR 1251, Aix Marseille University, Marseille, France
18. Medical Genetics Service and Laboratory of Cytogenetics, SIC Anatomia Patologica, "San Carlo" Hospital, Potenza, Italie
19. Service de Génétique, CHU Reims, Reims, France
20. Institute of Human Genetics, University of Bonn, School of Medicine & University Hospital Bonn, Bonn, Allemagne
21. Clinical Genetics, Côte de Nacre University Hospital Center, Caen, France
22. Department of Neurosciences, Howard Hughes Medical Institute, University of California San Diego, La Jolla, Etats-Unis
23. Rady Children's Institute for Genomic Medicine, Rady Children's Hospital, San Diego, CA, San Diego, Etats-Unis
24. Service de neuropédiatrie, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Université de Franche-Comté, Besançon, France
25. Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Allemagne
26. Department of Neuromuscular Disorders, UCL Institute of Neurology, London, Royaume-Uni
27. Unit of Medical Genetics, IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genova, Italie
28. Department of Psychiatry and Medical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Corée du Sud
29. Department of Neurology, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tiqva, Israël
30. Oncobiologie Génétique Bioinformatique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Université de Franche-Comté, Besançon, France
31. Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Allemagne
32. Clinical Genetics, Institute for Pathology and Genetics, Gosselies, Belgique
33. Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Hasbro Children's Hospital, Providence, Etats-Unis
34. Department of Genetics, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris, France
35. Clinical Genetics and Genomics, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, Royaume-Uni
36. Department of Neurology, Telethon Kids Institute, Perth Children's Hospital, Nedlands, Australie
37. School of Medicine, University of Western Australia, Perth, Australie
38. Service de Génétique Clinique, Centre de Référence Maladies Rares CLAD-Ouest, ERN ITHACA, Hôpital Sud, CHU Rennes, Rennes, France
39. Division of Genetics and Genomics and Howard Hughes Medical Institute, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA; Department of Pediatrics and Neurology, Harvard Medical School, Boston, Etats-Unis
40. Service de Génétique Clinique, Centre Référence "Déficiences Intellectuelles de causes rares" (CRDI), Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes, France
41. Department of Pediatrics, IWK Health Centre, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada
42. Pediatric Neurology and Muscular Diseases Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italie
43. Inserm UMR 1231 GAD « Génétique des Anomalies du Développement », CHU de Dijon, Dijon, France
44. Genetic Service of Western Australia, King Edward Memorial Hospital, Perth, Australie
45. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Bron, France, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
46. Genetics Department, Institut Imagine, AP-HP, Paris, France
47. Service de Neuropédiatrie, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron, France
48. Pediatric Neurology and Muscular Diseases Unit, IRCCS Giannina Gaslini Institute, Genoa, Italie

49. Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa, Genoa, France
50. Epilepsy Research Centre, Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Heidelberg, Australie
51. Department of Paediatrics, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australie
52. Sackler Faculty of Medicine Neurology Institute, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israël
53. Neurology Institute, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petach Tikva, Israël
54. Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Boston, Etats-Unis
55. Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa, Genoa, Italie
56. Department of Molecular Medicine, University of Pavia, IRCCS Mondino Foundation, Pavia, France
57. Neonatal Intensive Care Unit, Institut Alix de Champagne, Reims, France
58. Département de Génétique Médicale, AP-HM, Hôpital d'Enfants de La Timone, Marseille, France
59. Institute of Human Genetics, Technical University Munich, Munich, Allemagne
60. Institute for Neurogenomics, Helmholtz Center Munich, Neuherberg, Allemagne
61. Clinical Genetics Department, National Research Centre, Cairo, Égypte
62. Centre de Référence des Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet, Département de Génétique, Sorbonne Université, Hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France

Mots clefs : BRAT1, RMSFL, NEDCAS, déficience intellectuelle, encéphalopathie épileptique

Résumé :

Les variations bi-alléliques de *BRAT1* ont initialement été décrites par Puffenberger et al en 2012 chez des patients présentant un tableau d'encéphalopathie épileptique avec rigidité. En 2015, Hanes et al ont rapporté des variations récessives de ce gène chez des patients présentant un retard de développement psychomoteur et une atrophie cérébelleuse, avec ou sans épilepsie. Depuis, 40 patients issus de 29 familles ont été rapportés dans la littérature. Nous décrivons ici les données cliniques et moléculaires de 56 nouveaux patients. La revue de la littérature et l'étude de notre cohorte nous ont permis de constituer une grande série de 96 patients et d'identifier des corrélations phénotype-génotype.

L'analyse des données de notre cohorte a montré la présence de signes prénataux chez 16% des patients (8/49). Une microcéphalie est observée dans 56% des cas (25/45) et celle-ci est congénitale dans 12% des cas (6/49). Une hypotonie axiale est retrouvée chez 63% des patients (31/49) et une hypertonie des membres ou une spasticité dans 55% des cas (30/55). Tous les patients présentent une déficience intellectuelle, sauf un, dont le QI est considéré comme limite. Aucune acquisition psychomotrice n'a été possible pour environ la moitié des patients (25/54 ; 46%). Pour ceux ayant acquis la marche (24/52 ; 46%), celle-ci est ataxique dans 75% des cas (18/24). Une épilepsie est retrouvée chez plus de la moitié des patients (30/56, 54%), avec un âge moyen d'apparition inférieur à un an de vie (311 jours), s'étendant de la période prénatale jusqu'à l'âge de 13 ans. Dans la majorité des cas, cette épilepsie est pharmaco-résistante (25/30; 83%). L'imagerie cérébrale retrouve une atrophie cérébrale dans un peu moins d'un tiers des cas (15/52 ; 29 %) et une atrophie cérébelleuse chez plus de 2/3 des patients (36/52 ; 69 %). Vingt-trois patients de notre cohorte sont décédés (41%), dont 20 avant l'âge de 18 mois (36%).

Au total, le phénotype de nos patients apparait moins sévère que celui des patients décrits dans la littérature. Ceci semble dû, au moins en partie, à la sous-représentation des variations tronquantes dans notre cohorte. L'étude des corrélations phénotype-génotype de l'ensemble des 96 patients montre en effet que les variations bi-alléliques de *BRAT1* sont associées à un spectre phénotypique large dont l'extrémité la plus sévère, observée chez les patients avec deux variations tronquantes, est associée à une déficience intellectuelle profonde, une épilepsie pharmaco-résistante, une atrophie cérébrale et un décès précoce. À l'autre extrémité du spectre, chez les patients présentant au moins une variation faux-sens, on observe un phénotype plus modéré comprenant une déficience intellectuelle légère, une atrophie cérébelleuse et une ataxie.

SF07 : Les variations perte de fonction du gène *YWHAE* sont responsables d'une maladie du neurodéveloppement avec malformations cérébrales

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anne-Sophie Denommé-Pichon (1, 2), Stephan C. Collins (2), Ange-Line Bruel (1, 2), Anna Mikhaleva (3), Christel Wagner (4), Valerie E Vancollie (5), Martin Chevarin (1, 2), Mathys Weber (2, 6), Carlos Prada (7), María Palomares-Bralo (8, 9), Alexis Overs (1), Fernando Santos-Simarro (8, 9), Marta Pacio-Míguez (8), Tiffany Busa (10), Eric Legius (11), Carlos A. Bacino (12), Jill A. Rosenfeld (12, 13), Maria Antonietta Mencarelli (14), Ilaria Longo (14), Alessandra Renieri (14, 15), Frédéric Tran Mau-Them (1, 2), Antonio Vitobello (1, 2), Yannis Duffourd (1, 2), Christopher J. Lelliott (5), Christel Thauvin-Robinet (1, 6), Christophe Philippe (1, 2), Laurence Faivre (2, 6), Binnaz Yalcin (2)

1. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
2. UMR1231 GAD, Inserm - Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
3. Center for Integrative Genomics, University of Lausanne, Lausanne, Suisse
4. UMR7104, Inserm, U964, IGBMC, Illkirch, France
5. Wellcome Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, Royaume-Uni
6. Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », Centre de Génétique, FHU-TRANSLAD et Institut GIMI, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
7. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, University of Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, Etats-Unis
8. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ, Madrid, Espagne
9. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER, U753), Instituto Carlos III, Madrid, Espagne
10. Département de génétique médicale, CHU Timone enfants, AP-HM, Marseille, France
11. Laboratory for Neurofibromatosis Research, Department of Human Genetics, KU Leuven University Hospital, Leuven, Belgique
12. Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Etats-Unis
13. Baylor Genetics Laboratories, Baylor Genetics Laboratories, Houston, Etats-Unis
14. Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italie
15. Med Biotech Hub and Competence Center, Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italie

Mots clefs : *YWHAE*, anomalie du développement, malformations cérébrales, syndrome de Miller-Dieker, modèle souris

Résumé :

Introduction

Le syndrome de Miller-Dieker est causé par une délétion de plusieurs gènes sur le chromosome 17p13.3, impliquant notamment *PAFAH1B1* (anciennement *LIS1*) et *YWHAE*, et caractérisé par une lissencéphalie, une microcéphalie, une épilepsie et des particularités morphologiques. La délétion de *PAFAH1B1* est responsable de la lissencéphalie, tandis que la délétion de *YWHAE* augmente la sévérité de la symptomatologie chez ces patients. Depuis lors, plusieurs patients porteurs de délétions 17p13.3, impliquant notamment *YWHAE*, ont été décrits avec un retard de développement et des malformations cérébrales. À ce jour, aucune variation perte de fonction spécifique de *YWHAE* n'a été décrite et le gène n'est pas encore rapporté comme étant clairement morbide.

Méthodes

Par le biais de différents réseaux de partage de données (GeneMatcher, Decipher, AnDDI-Rares et ITHACA), nous avons collecté 11 patients avec une variation hétérozygote perte de fonction de *YWHAE* (3 variations d'épissage *de novo* et 8 délétions, dont 4 non publiées, de moins de 1 Mb incluant *YWHAE* et n'incluant pas *PAFAH1B1*). Pour étudier l'impact spécifique de la perte de fonction de *YWHAE* dans le phénotype neurodéveloppemental du syndrome de Miller-Dieker, nous avons généré un knockout complet de *Ywhae* chez la souris et évalué les paramètres neuroanatomiques en conjonction avec des techniques d'imagerie cérébrale 3D chez des embryons de souris et des adultes.

Résultats

Les manifestations les plus fréquentes étaient un retard de développement ou une déficience intellectuelle (10/10, 100%), un retard ou des troubles du langage (11/11, 100%), une hypotonie (4/8, 50 %), des crises d'épilepsie (7/10, 70%), des troubles du comportement (6/8, 75%), des anomalies des mains (5/9, 56%) et des malformations cérébrales (6/8, 75%) (anomalies corticales, hypoplasie du corps calleux, retard de myélinisation et dilatation ventriculaire). Les patients porteurs de variations ponctuelles dans *YWHAE* n'avaient pas de particularités morphologiques faciales contrairement à certains patients porteurs de délétions de plusieurs gènes. L'étude des souris *Ywhae*^{-/-} a mis en évidence des troubles du comportement et de nombreuses malformations cérébrales sévères (amincissement cortical, dysgénésie du corps calleux et hydrocéphalie) similaires à celles observées chez l'homme.

Conclusion

Ces études confirment que les variations perte de fonction de *YWHAE* sont responsables d'un rare trouble du neurodéveloppement associé à des anomalies cérébrales chez l'homme et la souris.

SF08 : SOX10 : histoire d'un continuum phénotypique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Véronique Pingault (1), William Bertani Torres (2), Judite de Oliveira (3), Lisa Zerad (2), Nadège Bondurand (4)

1. Laboratoire de Génétique moléculaire, Hôpital Necker, Paris, France
2. Embryologie et Génétique des Malformations, Institut Imagine, Paris, France
3. Laboratoire de génétique moléculaire, Hopital Necker, Paris, France
4. Embryologie et Génétique des malformation humaines, Institut Imagine, Paris, France

Mots clefs : SOX10, neural crest, waardenburg syndrome, hearing loss

Résumé :

SOX10 appartient au groupe E de la famille des facteurs de transcription SOX définis par leur domaine HMG qui s'apparent à celui de SRY. Ces facteurs sont connus pour avoir un rôle dans la spécification cellulaires et la différenciation en plusieurs lignages.

SOX10 a été initialement caractérisé comme un facteur de transcription des cellules de Schwann. Mais son implication immédiate, dès 1998, dans le syndrome de Waardenburg de type 4 qui associe anomalies de pigmentation, surdité et maladie de Hirschsprung, a conduit à le considérer dès le début de son histoire comme un acteur majeur du développement de la crête neurale. Depuis, des mutations hétérozygotes ont été rapportées également dans le syndrome de Waardenburg de type 2 ; dans une forme neurologique appelée PCWH ; dans la pseudo-obstruction intestinale chronique ; dans le syndrome de Kallmann. Ces pathologies sont liées au rôle régulateur de transcription de SOX10 dans plusieurs dérivés de la crête neurale (mélanocytes, système nerveux entérique, cellules de Schwann, cellules olfactives engainantes) et quelques autres tissus (oreille interne, oligodendrocytes). Toutefois, la plupart des signes considérés ne sont pas exclusifs et l'ensemble doit être pensé comme un continuum phénotypique. Les évolutions des pratiques de diagnostic génétique font que les variants de SOX10 sont maintenant également trouvés dans des contextes atypiques comme par exemple « surdité isolée » ou « anomalies du neurodéveloppement », ce qui les rend plus difficiles à valider en l'absence d'un phénotype immédiatement évocateur.

Nous rapportons une cinquantaine de cas indépendant collectés au fil des années, la plupart étant de nouvelles mutations, et faisons le bilan de la bibliographie afin de discuter les mécanismes moléculaires, les arguments de pathogénicité, les arguments cliniques à rechercher et les bases de la variabilité phénotypique.

SF09 : Biallelic loss of function variants in PRMT9 delineate a novel syndromic form of intellectual disability associated with cilia dysfunction.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ariane Kröll-Hermi (1), Corinne Stoetzel (2), Christelle Etard (3), Levon Halabelian (4), Elise Schaefer (5), Sophie Scheidecker (1), Kimia Kahrizi (6), Peyman Jamali (6), Véronique Geoffroy (2), Megana Prasad (1), Laurie Ruch (1), Amandine Girard (1), Hong Zeng (4), Damien Plassard (7), Céline Keime (7), Francesca Mattioli (7), Amélie Piton (2), Atsushi Fujita (8), Naomichi Matsumoto (8), Matheus Castro Augusto Araujo (9), chong Kim (9), Lyse Ruaud (10), Jonathan Levy (11), Blandine Dozières (12), Anne-Claude Tabet (12), Ingrid Wentzensen (13), Teresa Santiago-Sim (13), Roman Yusupov (14), Kristian Tveten (15), Marie Smeland (15), Ebba Alkhunaizi (4), Chumei Li (16), Saskia Wortman (17), René Feichtinger (18), Johannes Mayr (18), Herman Gonorazky (19), Gan Jing (20), Xiaodong Wang (21), Jia Wang (21), Tatjana Bierhals (22), Lev Grinstein (22), Theresia Herget (22), Anna Ruiz (23), Elisabeth Gabau (23), Antje Kampmeier (24), Alma Kuechler (24), Konrad Platzer (25), Rami Abou Jamra (25), Audrey Woerner (26), Michaela Idleburg (26), Susanne Kircher (27), Franco Laccone (27), Tasic Velibor (28), Caroline Maria Kolvenbach (29), Friedhelm Hildebrandt (29), Thomas Courtin (30), Delphine Héron (30), Boris Keren (30), Sandra Whalen (30), Joelle Roume (31), Mariëtte Hoffer (32), Arie van Haeringen (32), Hossein Najmabadi (6), Cheryl Arrowsmith (4), Uwe Strähle (3), Hélène Dollfus (2), Jean Muller (2)

1. Laboratoire de Génétique médicale (UMR_S 1112), INSERM, Strasbourg, France
2. , , STRASBOURG, France
3. KIT, KIT, Karlsruhe, Allemagne
4. University of Toronto, University of Toronto, Toronto, Canada
5. HUS, CHU de Haute-pierre, Strasbourg, France
6. University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran
7. IGBMC, INSERM, Strasbourg, France
8. Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japon
9. Universidade de Sao Paulo, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brésil
10. Université de Paris, UMR 1141, Université de Paris, UMR 1141, Paris, France
11. Robert-Debré University Hospital, Robert-Debré University Hospital, Paris, France
12. Hôpital Robert Debré, Hôpital Robert Debré, Paris, France
13. GeneDx, GeneDx, Gaithersburg, Etats-Unis
14. Joe DiMaggio Children's Hospital, Joe DiMaggio Children's Hospital, Hollywood, Etats-Unis
15. Department of Medical Genetics University Hospital of North Norway, Department of Medical Genetics University Hospital of North Norway, Norway, Norvège
16. McMaster University Medical Center, McMaster University Medical Center, Hamilton, Canada
17. Paracelsus Medical University, Paracelsus Medical University, Salzburg, Autriche
18. Radboudumc, Radboudumc, Nijmegen, Pays-Bas
19. Hospital for Sick Children, Hospital for Sick Children, Toronto, Canada
20. West China Second University Hospital, West China Second University Hospital, Chengdu, Chine
21. CipherGene, CipherGene, Beijing, Chine
22. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Allemagne
23. Universitat Autònoma de Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, Espagne
24. University of Duisburg-Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Allemagne
25. University Medical Center Leipzig, University Medical Center Leipzig, Leipzig, Allemagne
26. UPMC Children's Hospital of Pittsburgh, UPMC Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Etats-Unis
27. Medical University of Vienna, Medical University of Vienna, Vienna, Autriche
28. Medical Faculty of Skopje, Medical Faculty of Skopje, Skopje, Macédoine du Nord
29. Harvard Medical School, Harvard Medical School, Boston, Etats-Unis
30. Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France
31. Poissy Hospital GHU PIFO, Poissy Hospital GHU PIFO, Poissy, France
32. Leiden University Medical Center, Leiden University Medical Center, Leiden, Pays-Bas

Mots clefs : PRMT9, Intellectual disability, Whole exome sequencing, Primary cilium, Zebrafish, Neurodevelopmental disorder

Résumé :

Affecting at least 1% of the population worldwide, intellectual disability (ID) is a major healthcare problem. Sequencing efforts such as trio whole exome (WES) or whole genome analysis have revealed pathogenic variants in many genes (> 1000 genes) with heterogeneous conditions and transmission mode (X-linked, autosomal dominant or recessive). Autosomal recessive ID (ARID) genes accounts for a small fraction of patients in outbred population. However, it is estimated that the number of ARID genes will especially continue to rise in the coming years

In this study we propose the *PRMT9* gene as a novel cause for syndromic form of ID characterized by a global developmental delay, a mild to severe ID, autism features, epilepsy and hypotonia.

The protein arginine methyltransferases 9 (PRMT9) is a type II arginine methyltransferase known to generate monomethylarginines and symmetric dimethylarginines. PRMT9 is thought to play an important role in alternative splicing through interactions with the splicing factor SF3B2 (SAP145) and by modulating small nuclear ribonucleoprotein maturation.

Thanks to WES and data sharing using GeneMatcher, we assembled a cohort of 25 individuals (19 families) carrying biallelic *PRMT9* pathogenic variants. The cohort is composed of 15 males and 10 females, all of consanguineous marriage. The mutation spectrum encompasses 22 different variants including 9 frameshifting indels, 6 nonsense, 5 missense, one canonical splice site and one copy number variant.

In order to better understand the functional consequences of some of the identified sequence variants, we determined the human PRMT9 3D structure. This is the last unknown human PRMT protein structure. More precise prediction could be performed for the few identified missense in our cohort.

Patients' fibroblasts assays revealed dysfunctional methylation and anomalies in the length of the primary cilia. Transcriptomic analysis showed that genes associated with ID, autism and cilia were differentially expressed in the studied patients' fibroblasts suggesting a novel role of PRMT9 during ciliogenesis. In addition a *prmt9* knockout zebrafish model presented a defective social preference in adult animals.

SF10 : Caractérisation phénotypique, variabilité intrafamiliale, spectre moléculaire : apport de la cohorte française de 20 patients mutés BRPF1

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

cindy colson (1), Justine LE CUNFF (2), Elise BOUCHER BRISCHOUX (3), Odile Boute (1), Benedicte Duban-Bedu (4), Laurence faivre (5), Jonathan LEVY (6), Olivier PATAT (7), Audrey PUTOUX (8), Marlène RIO (9), Christel THAUVIN (5), Clémence VANLERBERGHE (1), Catherine VINCENT-DELORME (1), thomas smol (10)

1. Génétique clinique, CHU Lille, Lille, France
2. Psychologue-Génétique clinique, CHU Lille, Lille, France
3. Génétique clinique, CHU Besançon, Besançon, France
4. Génétique, GHICL, Lille, France
5. Génétique, CHU Dijon, Dijon, France
6. Génétique, APHP Robert Debré, paris, France
7. Génétique clinique, CHU Toulouse, toulouse, France
8. Génétique clinique, CHU Lyon, LYON, France
9. Génétique clinique, APHP Necker, paris, France
10. Génétique Moléculaire, CHU Lille, Lille, France

Mots clefs : IDDFP, Developmental Disorder With Dysmorphic Facies And Ptosis, BRPF1, phanère, trouble du comportement, DI modérée, DI légère

Résumé :

Des variations pathogènes à l'état hétérozygote de survenue *de novo* dans le gène régulateur de la chromatine *BRPF1* (bromodomain- and plant homeodomain-linked zinc finger-containing protein 1, OMIM *602410) ont été identifiées comme une cause de l'IDDFP : *Developmental Disorder With Dysmorphic Facies And Ptosis* (OMIM 617333) (Mattioli et al., 2017; Yan et al., 2017). Il s'agit d'une déficience intellectuelle syndromique rare de transmission autosomique dominante d'expressivité variable caractérisée par un retard de développement, une déficience intellectuelle, des troubles du langage, des anomalies ophtalmologiques et des traits dysmorphiques du visage, tels que le ptosis et le blépharophimosis. A ce jour, les données cliniques de 27 patients sont publiées dans la littérature (Deciphering Developmental Disorders, 2017 ; Mattioli et al., 2017 ; Yan et al., 2017 ; Demeulenaere et al., 2019 ; Podeshkov et al., 2019 ; Naseer et al., 2020) mais sans description phénotypique précise particulièrement du profil cognitif. Suite à un appel national à collaboration, nous rapportons la cohorte française de 20 patients atteints avec confirmation moléculaire permettant une description phénotypique affinée notamment avec la caractérisation de signes non décrits et du spectre moléculaire, ainsi qu'une revue de la littérature. Des particularités des phanères (synophris 7/20, hypertrichose 6/20, anomalies des cheveux 6/20, finger pads 6/20) et des troubles du sommeil (6/20), non décrits, sont retrouvées dans environ 30 %. Chez 35% des patients, un RGO est identifié (7/20 vs 0/27) sans les difficultés alimentaires décrites de princeps (1/20, 5/27). 60% des patients de la cohorte présentent des troubles du comportement variables alors qu'ils sont retrouvés sporadiquement dans la méta-analyse (2/27). La microcéphalie est un signe moins fréquent qu'attendu (0/20 vs 8/27). Par ailleurs, dans notre cohorte, 35 % des patients n'ont pas de déficience intellectuelle (vs 37% méta-analyse), 50% ont une déficience intellectuelle modérée et 15% ont une déficience intellectuelle légère. Une évaluation psychométrique réalisée chez 8 patients a permis de montrer en sus d'une variabilité intrafamiliale physique, une variabilité intrafamiliale cognitive.

SF11 : Caractérisation clinique et moléculaire d'une cohorte nationale de 16 patients porteurs d'une variation dans le gène PUF60

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Perrine Brunelle (1, 2), Anne-Sophie Jourdain (1, 2), Melanie Rama (3), Geneviève Baujat (4), Anne Dieux (5), Odile Boute (5), Roseline Caumes (5), Valérie Cormier-Daire (6, 7), Laurence Faivre (8), Jamal Ghoumid (5, 2), Marion Gerard (9), Alice Goldenberg (10), Bertrand Isidor (11), Sylvie Joriot (12), Sylvie Manouvrier-Hanu (13, 2), Florence Riccardi (14), Khaoula Zaafrane Khachnaoui (15), Florence Petit (16, 2), Fabienne Escande (1, 2), Thomas Smol (3, 2)

1. Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, Secteur Malformation des membres, Centre de Biologie et Pathologie, CHU de Lille, Lille, France
2. EA7364-RADEME, Université de Lille, Lille, France
3. Institut de Génétique Médicale, Centre de Biologie et Pathologie, CHU de Lille, Lille, France
4. Service de Génétique Clinique, Hôpital Necker Enfants Malades, PARIS, France
5. Service de Génétique Clinique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, Lille, France
6. Service de Génétique Médicale et Clinique, Hôpital Necker Enfants-Malades, Paris, France
7. Centre de Référence MOC, Hôpital Necker Enfants-Malades, Paris, France
8. Service de Génétique Clinique, CHU de Dijon, Dijon, France
9. Service de Génétique Clinique, CHU de Caen, Caen, France
10. Service de Génétique Clinique, CHU de Rouen, Rouen, France
11. Service de Génétique Médicale et Clinique, CHU de Nantes, Nantes, France
12. Service de Neuropédiatrie, Hôpital Roger Salengro, CHU de Lille, Lille, France
13. Clinique de Génétique Guy Fontaine, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, LILLE, France
14. Service de Génétique Clinique, CHU de Marseille, Marseille, France
15. Service de Génétique Clinique, Hôpital l'Archet 2, CHU de Nice, Nice, France
16. Clinique de Génétique Guy Fontaine, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, Lille, France

Mots clefs : PUF60, Syndrome de Verheij, cohorte, déficience intellectuelle, malformations des membres

Résumé :

Le syndrome de Verheij est un syndrome rare de transmission autosomique dominante associant une déficience intellectuelle, un retard de croissance, des malformations squelettiques (principalement vertébrales), un colobome, des anomalies rénales ou encore une dysmorphie. Initialement en lien avec des microdélétions 8q24.3, l'étude de la région minimale critique a permis l'identification du gène *PUF60* comme causal (Dauber et al. 2013, *AM J Hum Genet*), confirmé par la description de variations pertes de fonction en exome ou panels ciblés (El Chehadeh et al. 2017, *Eur J Hum Genet*, Moccia et al., 2018, *Genet Med*). Une cohorte nationale de 16 patients a été constituée afin d'affiner le phénotype et le spectre malformatif du syndrome. Cette cohorte comprend des patients recrutés grâce à un appel à collaboration national via la filière de santé AnDDI-Rares.

Sur ces 16 patients (sexe ratio 1:1), 14 présentent une déficience intellectuelle, dont 57% légère, 29% modérée et 14% sévère. Les 2 patients restant n'avaient pas de déficience intellectuelle objectivée, mais ont présenté des difficultés scolaires. Il est également intéressant de noter que 7 patients ont présenté des troubles alimentaires, principalement un reflux gastro-oesophagien, et 3 patients présentent des malformations des membres, touchant principalement le rayon radial. Par ailleurs, 62,5% ont une malformation vertébrale, touchant les vertèbres cervicales et thoraciques hautes. D'un point de vue moléculaire, 11 patients étaient porteurs d'une variation provoquant l'apparition d'un codon stop prématuré, 2 d'une variation faux-sens et 3 d'une variation récurrente correspondant à une délétion en phase de 3 acides aminés.

Une corrélation génotype-phénotype a pu être notée. Les 3 patients porteurs de la délétion en phase récurrente présentent une déficience intellectuelle légère, une malformation cardiaque et un palais ogival ou une luvette bifide. Les variations faux-sens ne sont pas associées à un phénotype spécifique, puisque parmi les deux patients, l'un présente une déficience intellectuelle sévère mais peu de malformations tandis que l'autre présente une déficience intellectuelle modérée et des malformations vertébrales, génitales et des extrémités.

En conclusion, nous décrivons une cohorte de patients porteurs de variants pathogènes de *PUF60*, permettant d'affiner la connaissance du spectre phénotypique associé et de dégager une probable corrélation génotype-phénotype. Des analyses fonctionnelles sont en cours pour identifier des pistes expliquant la variabilité d'expression clinique.

Pièce jointe : Abstract PUF60 Assises 2022 PB TS.docx

SF12 : SF1, un nouveau gène de troubles du neurodéveloppement syndromique?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Thomas Courtin (1, 2), Julien Buratti (1), Élodie Lejeune (1), Maria Palomares (3), Alban Lermine (4), François Lecoquierre (5), Chloe Quelin (6), Mathilde Nizon (7), Maryann Thomas (8), Sallyann Lynch (9), Celia Van der Merwe (10), Pascal Joset (11), Delphine Héron (1), Boris Keren (1, 4), Cyril Mignot (1)

1. Département de Génétique, APHP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France
2. Génétique, Institut du Cerveau-Paris Brain Institute-ICM, Paris, France
3. Génétique Médicale, Salud Madrid, Madrid, Espagne
4. Laboratoire de Biologie Médicale Multi-Site (LBMMS), SeqOIA, Paris, France
5. Génétique Médicale, CHU de Rouen, Rouen, France
6. Génétique Médicale, CHU de Rennes, Rennes, France
7. Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
8. Génétique Médicale, Alberta Health Services, Calgary, Canada
9. Génétique Médicale, Our Lady's Children's Hospital, Dublin, Irlande
10. Génétique Médicale, Broad Institute, Boston, Etats-Unis
11. Génétique Médicale, University of Zurich, Zurich, Suisse

Mots clefs : troubles du neurodéveloppement, transcriptomiques, génétique clinique, séquençage de génome/exome

Résumé :

Le gène *SF1* code pour un facteur d'épissage (Splicing Factor 1) nucléaire impliqué dans la formation du spliceosome. Son rôle en physiologie est encore mal compris et son implication en pathologie humaine n'a pas encore été décrite. Nous rapportons ici le syndrome neurodéveloppemental associé à des variants hétérozygotes du gène *SF1*.

Nous avons rassemblé une cohorte de 17 patients (cas index) porteurs de variants dans *SF1* à travers diverses collaborations internationales (GeneMatcher, ERN-ITHACA). Ces patients ont été identifiés au décours d'une consultation de neuropédiatrie/génétique après séquençage d'exome ou de génome. Nous avons également prélevés PAXgene et tissu cutané pour culture de fibroblastes (4 patients) afin de réaliser des études transcriptomiques et identifier des motifs d'expression spécifiques à ces patients.

Ces individus partagent des troubles du neurodéveloppement incluant une déficience intellectuelle modérée à légère (17/17), des troubles du spectre autistique (4/17) et des troubles du comportement à type d'hyperactivité (2/17). Il est également rapporté des troubles de l'oralité (4/17). Sur le plan morphologique, une énoptalmie et une hypoplasie malaire a été identifiées chez certains patients (4/17) ainsi qu'une hypoplasie inguéale (4/17) sous réserve du caractère partiel des données cliniques disponibles.

Sur le plan moléculaire, les variants retrouvés sont principalement des variants tronquants (10/17), et des variants faux sens (7/17). Nous pensons que la perte de fonction de *SF1* est le mode d'action privilégié des variants retrouvés, la majorité des variants faux-sens retrouvés sont situés dans des régions hautement conservées du gène induisant certainement une diminution de la stabilité de *SF1* et probablement une altération de son activité.

Des études fonctionnelles sont en cours afin de déterminer l'impact sur la régulation de la transcription des variants tronquants de *SF1* par études transcriptomiques. Nous prévoyons une analyse d'expression différentielle permettant de comparer le niveau d'expression de gènes ou transcrits de patients contre celui de contrôles pour identifier d'éventuelles différences significatives indiquant une sous- ou sur-expression (DESeq2, Sleuth).

Ces premiers éléments cliniques et biologiques nous permettent de considérer le gène *SF1* comme un nouveau gène candidat de troubles du neurodéveloppement. Des études complémentaires, en cours de réalisation, sont nécessaires afin de démontrer son implication réelle dans des anomalies de régulation de la transcription.

SF13 : AnnotSV et knotAnnotSV : Annotation, priorisation et analyse des variations structurales humaines

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Véronique GEOFFROY (1), Thomas GUIGNARD (2), Arnaud KRESS (3), Jean-Baptiste GAILLARD (2), Audrey SCHALK (4), Vincent GATINOIS (2), Hélène DOLLFUS (5, 6), Sophie SCHEIDECKER (7, 8), Jean MULLER (9, 5)

1. Laboratoire de Génétique médicale, UMR_S INSERM U1112, IGMA, FMTS, CRBS, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Unité de Génétique Chromosomique, CHU Montpellier, Montpellier, France
3. ICUBE UMR 7357, Complex Systems and Translational Bioinformatics (CSTB), CRBS, Université de Strasbourg, CNRS, FMTS, Strasbourg, France
4. Laboratoire de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
5. Laboratoire de Génétique médicale, UMR_S INSERM U1112, IGMA, CRBS, FMTS, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Service de Génétique Médicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
7. Laboratoires de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
8. Laboratoire de Génétique médicale, UMR_S INSERM U1112, CRBS, FMTS, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
9. Laboratoires de Diagnostic Génétique, IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : Variations Structurales, Annotation, Priorisation, Filtre, Visualisation, Génome Humain

Résumé :

Avec l'augmentation des analyses pangénomiques, la génétique humaine génère une grande quantité de données génomiques pour chaque patient. Ces données, issues principalement de techniques de séquençage de nouvelle génération et de puces à ADN, comprennent des millions de petites variations (SNV/Indel) mais aussi des milliers de variations structurales (SV). Afin de faciliter l'identification des SV pathogènes humains, nous avons développé un outil dédié à leur annotation et leur priorisation (AnnotSV [1-2]) ainsi qu'un serveur web pour leur visualisation et leur interprétation (knotAnnotSV [2]). Ces deux outils sont disponibles à l'adresse suivante : <http://www.lbgi.fr/AnnotSV/>.

Premièrement, les sources de données disponibles dans notre moteur d'annotation (AnnotSV) sont multiples : elles comprennent entre autres des bases de données telles que DGV, gnomAD, DDD, OMIM, les scores d'intolérance et les SV pathogènes connus (dbVar, ClinVar et ClinGen) mais également des annotations propres aux utilisateurs (par exemple, les SNV/indel du patient, les gènes candidats...). Deuxièmement, une analyse phénotypique basée sur l'ontologie des phénotypes humains (Human Phenotype Ontology [3]) et sur le module Exomiser [4] a été mise en œuvre pour intégrer la clinique du patient lors de l'analyse. Troisièmement, une classification automatique des SV basée sur les dernières recommandations de l'ACMG [5] a été implémentée.

Les résultats obtenus par l'annotation et la priorisation peuvent être soit visualisés dynamiquement avec knotAnnotSV dans un navigateur web, soit intégrés dans un pipeline bioinformatique sous forme de fichier séparé par des tabulations. Le serveur web affiche les SV annotés de manière interactive, avec des popups, des options de filtrage et un code couleur spécifique pour mettre en évidence les SV pathogènes. Des hyperliens pointent directement vers le genome browser de l'UCSC ou d'autres bases de données publiques. L'annotation est disponible pour le SV dans son ensemble (mode « compact ») ou divisée pour chaque gène chevauchant (mode « extended »).

Notre moteur d'annotation (AnnotSV), mis à jour en v3.0, bénéficie d'une attention grandissante par la communauté internationale avec 70 citations à ce jour (2 en 2018, 8 en 2019, 17 en 2020 et déjà 43 en août 2021).

Nous sommes persuadés que cette nouvelle version ainsi que son application web sont d'un grand intérêt notamment pour les généticiens et les bioinformaticiens. En effet, l'intégration continue de nouvelles données omiques dans AnnotSV (éléments régulateurs, éléments répétés, domaines topologiques associés, réseaux d'interaction protéine-protéine, miRNA...) permettra sans aucun doute de mettre en évidence de nouveaux mécanismes à l'origine de maladies génétiques.

References:

1. Geoffroy *et al* (Bioinformatics, 2018)
2. Geoffroy, Guignard *et al* (NAR, 2021)
3. Köhler *et al* (NAR, 2019)
4. Smedley *et al* (Nature Protocoles, 2015)

5. Riggs *et al* (Genetics in Medicine, 2020)

Pièce jointe : Abstract_Assises2022_AnnotSV_knotAnnotSV.docx

SF14 : Rôle majeur du gène *DLL1* dans le phénotype associé aux délétions 6qter : une étude multicentrique rétrospective incluant 22 fœtus

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marion Lesieur-Sebellin (1, 2), Marianne Till (3), Philippe Khau Van Kien (4), Bérénice Herve (5, 6), Nicolas Bourgon (7), Céline Dupont (8), Anne-Claude Tabet (8, 9), Mathilde Barrois (10), Aurélie Coussement (11), Laurence Loeuillet (1), Eve Mousty (12), Vuthy Ea (4), Amal El Assal (13), Laura Mary (14, 15), Sylvie Jaillard (15, 16), Claire Beneteau (17, 18), Claudine Levailant (19), Charles Coutton (20, 21), Françoise Devillard (20), Carole Goumy (22, 23), Amélie Delabaere (24), Sylvia Redon (25), Yves Laurent (26), Audrey Lamouroux (27, 28), Jérôme Massardier (29), Catherine Turleau (1), Damien Sanlaville (3), Vincent Cantagrel (30, 31), Pascale Sonigo (32, 31), François Vialard (5, 6), Laurent J. Salomon (7, 31), Valérie Malan (1, 30)

1. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares , APHP-Centre, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
2. Faculté de Médecine, Sorbonne Université, Paris, France
3. Laboratoire de Cytogénétique, service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Bron, France
4. UF de Cytogénétique et Génétique Médicale, Hôpital Caremeau, Nîmes, France
5. Département de Génétique, CHI Poissy Saint-Germain, Poissy Saint-Germain, France
6. UVSQ, INRAE, BREED, Jouy-en-Josas, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas, France
7. Service d'Obstétrique et de Médecine Fœtale, APHP-Centre, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
8. Département de Génétique, Unité de Cytogénétique, Hôpital Robert Debré, APHP Nord, Paris, France
9. Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, Institut Pasteur, UMR3571 CNRS, Université de Paris, Paris, France
10. Maternité Port Royal, APHP Centre, Hôpital Cochin, Paris, France
11. Service des Maladies Génétiques de système et d'organes, APHP-Centre, Hôpital Cochin, Paris, France
12. Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Caremeau, Nîmes, France
13. Département de Gynécologie Obstétrique, CHI Poissy Saint-Germain, Poissy Saint-Germain, France
14. Service d'Anatomie Pathologique, CHU Rennes, Rennes, France
15. Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, CHU Rennes, Rennes, France
16. INSERM, EHESP, IRSET - UMR_S 1085, Université Rennes 1, Rennes, France
17. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
18. UF de Fœtopathologie et Génétique, CHU de Nantes, Nantes, France
19. Service de Gynécologie et Obstétrique, CHU Nantes, Nantes, France
20. Service de Génétique, Génomique et Procréation, Hôpital Couple Enfant, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
21. INSERM U1209, CNRS UMR 5309, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Equipe Génétique, Epigénétique et Thérapies de l'infertilité, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
22. Cytogénétique Médicale, CHU Clermont-Ferrand, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France
23. INSERM, U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France
24. Unité de Médecine Fœtale, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
25. Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, CHU Brest, Université de Brest, Brest, France
26. Service de Gynécologie et Obstétrique, GHBS Lorient, Lorient, France
27. Service de Génétique Clinique, CHU Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France
28. Service de Gynécologie Obstétrique, CHU Nîmes, Université de Montpellier, Nîmes, France
29. Service de Gynécologie et Obstétrique, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
30. Laboratoire de génétique des troubles du neurodéveloppement, Inserm UMR 1163, Université de Paris, Institut Imagine, Paris, France
31. , Université de Paris, Paris, France
32. Service de Radiologie Pédiatrique, APHP-Centre, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Mots clefs : Délétion 6qter ; *DLL1* ; Ventriculomégalie ; Hypoplasie cérébelleuse ; Anomalies du corps calleux ; Anomalies rachidiennes

Résumé :

La délétion terminale du bras long du chromosome 6 correspond à un syndrome neuro-développemental rare d'expressivité variable comprenant un retard de développement, une déficience intellectuelle légère à modérée, des anomalies cérébrales, une dysmorphie faciale, une microcéphalie postnatale, une épilepsie, une hypotonie ainsi que des anomalies vertébrales, cardiaques, rénales et rétiniennes. Les délétions 6q terminales rapportées à ce jour sont de taille extrêmement variable, allant de quelques centaines de kilobases à plusieurs mégabases. Récemment, des patients porteurs de variants hétérozygotes dans le gène *DLL1*, situé dans la région 6q27, et présentant un phénotype qui s'apparente aux patients avec une délétion 6qter ont été rapportés. L'objectif de notre étude consiste à préciser le phénotype des fœtus porteurs d'une délétion 6q terminale diagnostiquée en anténatal ainsi que d'établir une corrélation phénotype-génotype. Par l'intermédiaire du réseau AchromPuce (<http://acpa-achropuce.com>), 22 fœtus porteurs d'une délétion 6q terminale isolée, issus de 11 Centres de Diagnostic Prénatal, ont été inclus. Les données génétiques, d'imagerie (échographie et IRM) et foetopathologiques ont été analysées et comparées à celles des 14 fœtus précédemment rapportés dans la littérature. Ces données ont également été confrontées avec celles des patients porteurs d'une délétion 6qter ou d'un variant pathogène dans le gène *DLL1*. Chez tous les fœtus de notre série, le diagnostic a été posé suite à la détection d'anomalies cérébrales à l'échographie fœtale. Les délétions 6q terminales détectées étaient de taille variable allant de 371 kb à 12,8 Mb. Les anomalies les plus fréquemment observées étaient l'hypoplasie cérébelleuse, la ventriculomégalie, les anomalies du corps calleux et les troubles de la giration. Occasionnellement, des hétérotopies cérébrales, une sténose de l'aqueduc, des malformations vertébrales, une dysmorphie et des anomalies rénales ont été observées. Nous rapportons ici la première série de fœtus porteurs d'une délétion 6q terminale diagnostiquée en anténatal. Cette étude confirme la fréquence élevée de la ventriculomégalie et de l'hypoplasie cérébelleuse mais révèle également la présence d'autres anomalies cérébrales peu décrites en anténatal comme les anomalies du corps calleux, les troubles de la giration et les anomalies de la migration neuronale.

La région critique responsable du syndrome se situe au niveau de la région 6qter et inclut le gène *DLL1*, connu pour être impliqué dans la voie Notch. Notre étude souligne que l'haploinsuffisance de ce gène joue un rôle majeur dans la survenue du phénotype cérébral et osseux des fœtus porteurs d'une délétion 6qter. Une analyse particulière de la région 6qter, par ACPA et/ou par séquençage d'exome, ciblant le gène *DLL1*, doit être réalisée lors de la détection de signes d'appel échographiques évocateurs de ce syndrome.

Pièce jointe : résumé assises del6qter.docx

SF15 : ACUIITEE : outil de génération de résumés phénotypiques standardisés à partir de comptes-rendus de génétique clinique.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Majd Saleh (1), Paul Rollier (2, 3), Stéphane Paquelet (1), Thomas Labbé (1, 4), Jean-Michel Sanner (1, 4), Olivier Dameron (1, 5), Marc Cuggia (6, 7), Guillaume Bouzille (6, 7), Youenn Merel (6, 7), Stéphane Bezieau (8), Dominique Bonneau (9), Sylvie Odent (2, 10), Christele Dubourg (3), Wilfrid Carre (3), Artem Kim (3), Marie De Tayrac (3)

1. Artificial Intelligence Laboratory, IRT b<>com, Rennes, France
2. Génétique Clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
3. Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes, Rennes, France
4. Orange Labs Research, Orange, Rennes, France
5. IRISA - UMR 6074, Université de Rennes 1, Rennes, France
6. Centre de Données Cliniques , CHU de Rennes, Rennes, France
7. LTSI - UMR 1099, Université de Rennes 1, Rennes, France
8. Génétique Moléculaire, CHU de Nantes, Nantes, France
9. Génétique, CHU d'Angers, Angers, France
10. Centre de Référence Maladies Rares CLAD-Ouest, CHU de Rennes, Rennes, France

Mots clefs : Phénotypage profond, annotation standardisée, traitement du langage naturel

Résumé :

Contexte

De nouvelles approches de phénotypage profond, exploitant d'avantage l'association génotype-phénotype, ont montré une amélioration certaine du diagnostic génétique. Ces approches s'appuient sur l'ontologie du phénotype humain (HPO, Human Phenotype Ontology), qui sert à la fois de terminologie normalisée et de base de connaissances sur les associations génotypes-phénotypes. Cependant, les stratégies de phénotypage profond restent peu utilisées en routine clinique, particulièrement en raison d'absence de résumés phénotypiques standardisés. En effet, les comptes rendus (CRs) de consultation de génétique médicale n'intègrent pas les termes HPO de façon systématique. Des méthodes d'extraction des termes HPO à partir des CRs se développent mais restent largement perfectibles et leur usage est très majoritairement limité à la langue anglaise.

Description de l'outil

Dans ce travail, nous présentons ACUIITEE (Annotation and Curation User Interface for Terms Extraction Engines), un système d'annotation semi-automatisé, programmé en python et déployable sur tous les supports. ACUIITEE fournit une interface graphique permettant d'extraire les termes HPO à partir des CR bruts en langue française. L'outil intègre plusieurs moteurs de traitement du langage naturel (MTLN) permettant la détection et l'extraction automatique des termes HPO. La curation des termes HPO proposés et l'ajout des termes HPO manquants sont assurés par un système d'annotation manuelle incluant plusieurs fonctionnalités facilitant le processus. Il en résulte un retour humain précieux qui peut être utilisé pour analyser et améliorer les performances des moteurs d'extraction.

ACUIITEE fournit un moyen rapide et efficace de construire des ensembles de comptes-rendus de génétique avec leur résumé HPO associés, standardisés et curés. De telles données de qualité seront essentielles pour construire des moteurs d'extraction basés sur des méthodes d'apprentissage automatique. La génération d'un résumé HPO standardisé facilite l'intégration de ces données phénotypiques dans des pipelines d'analyses diagnostiques.

L'outil ACUIITEE a par ailleurs l'avantage d'être modulable. Il est possible d'interfacer d'autres MTLN, de manière à comparer et tester différents modèles. Cette modularité permet également d'intégrer d'autres ontologies, élargissant les termes cibles et les domaines d'application.

Perspectives

Libre d'accès, l'outil ACUIITEE est utilisé dans le cadre du projet HUGO-RD (Le chaînon manquant entre la génétique clinique et moléculaire : les entrepôts de données ouvrent la voie à un diagnostic innovant des maladies rares), financé par le GCS HUGO. Ce projet vise à permettre l'intégration et l'exploitation systématique des données issues des consultations de génétique clinique afin d'améliorer le diagnostic par séquençage haut-débit. A termes, ce projet permettra de réduire l'errance diagnostique et d'améliorer la prise en charge des patients atteints des maladies génétiques.

Pièce jointe : ACUIITEE_v2.DOCX

SF16 : Investigations génétiques d'une large cohorte de patients infertiles avec globozoospermie : vers l'indication d'une nouvelle stratégie de diagnostic génétique et de nouveaux gènes candidats

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Tristan CELSE (1, 2), Caroline CAZIN (3, 2), Flore MIETTON (3), Guillaume MARTINEZ (4, 2), Nicolas THIERRY-MIEG (5), Julie BEUROIS (2), Julien BESSONNAT (6), Véronique SATRE (4, 2), Sylviane HENNEBICQ (6, 2), Christophe ARNOULT (2), Zine-Eddine KHERRAF (3, 2), Charles COUTTON (4, 2), Pierre RAY (3, 2)

1. UM de Génétique Clinique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
2. Team Genetics Epigenetics and Therapies of Infertility, Université Grenoble Alpes, INSERM U1209, CNRS UMR 5309, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, France
3. UM GI-DPI, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
4. UM de Génétique chromosomique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
5. CNRS, TIMC-IMAG, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
6. UF de Biologie de la Procréation, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : globozoospermie, DPY19L2, mutations ponctuelles, corrélation génotype-phénotype, stratégie diagnostique

Résumé :

La globozoospermie est un phénotype rare d'infertilité masculine primaire induisant la production d'une proportion importante de spermatozoïdes à tête ronde sans acrosome. Les anomalies du gène DPY19L2 représentent 50 à 70 % de tous les cas et la délétion du gène entier est le principal défaut génétique identifié chez les sujets testés. Nous présentons ici une large cohorte de patients atteints de globozoospermie comprenant 69 sujets avec 20 à 100 % de spermatozoïdes à tête ronde. Des analyses génétiques comprenant une technique d'Amplification Multiplex de Sondes Ligation-dépendantes (MLPA), le séquençage Sanger et le séquençage exomique ont permis d'identifier 25 sujets présentant une délétion homozygote de DPY19L2 (36%) et 14 porteurs d'autres défauts du gène (20%). Au total, 11 variants nucléotidiques délétères ont été identifiés, dont 8 nouveaux variants et 3 déjà publiés. Les patients présentant un taux plus élevé de spermatozoïdes à tête ronde ont plus d'anomalies retrouvées avec une prédominance d'anomalies perte de fonction, ce qui met en évidence une bonne corrélation génotype-phénotype. En revanche, aucune anomalie génétique n'a été identifiée chez les patients porteurs de moins de 50 % de spermatozoïdes à tête ronde, tandis que l'efficacité du diagnostic passe à 77 % pour les patients présentant plus de 50 % de globozoospermie. Neuf autres gènes (PICK1, ZPBP1, SPATA16, CCDC62, C2CD6, CCIN, C7orf61, DNAH17 et GGN) ont été décrits comme étant associés à la globozoospermie chez l'homme, mais les défauts de ces gènes n'ont été identifiés que chez très peu de patients. Il est intéressant de noter que nous avons identifié un patient présentant une nouvelle variation homozygote tronquante de GGN, ce qui confirme l'association de GGN à la globozoospermie. Au vu de ces résultats, nous proposons une nouvelle stratégie diagnostique axée sur les patients présentant au moins 50% de globozoospermie et basée sur une PCR qualitative classique pour détecter la délétion homozygote de DPY19L2. En l'absence de cette dernière, nous recommandons d'effectuer un séquençage de l'exome entier pour rechercher des défauts dans DPY19L2 puis dans les autres gènes candidats.

Pièce jointe : Soumission communication orale Assises génétique 2022 - DPY19L2.docx

SF17 : Explorations pan-génomiques de la dysplasie fibromusculaire artérielle confirme son caractère polygénique impliquant des loci génomiques communs avec des maladies cardiovasculaires plus fréquentes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Takiy Berrandou (1, 2), Adrien Georges (1), Min-Lee Yang (3), Lu Liu (1), Ines Sayoud-Sadeg (1), Stéphanie Debette (4), Jean-François Deleuze (5), Andrzej Januszewicz (6), Iftikhar J. Kullo (7), Michel Azizi (8), Xavier Jeunemaitre (1, 9), Alexandre Persu (10), Jaso C. Kovacic (11), Santhi K. Ganesh (12, 3), Nabila Bouatia-Naji (1)

1. Paris Cardiovascular Research Center U970 HEGP Research Center, Inserm, Paris, France
2. Quantitative Genetics and Genomics (QGG), Aarhus University, Aarhus, Denmark
3. Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, Etats-Unis
4. Department of Neurology, Bordeaux University Hospital, Inserm, Bordeaux, France
5. Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Institut de Génomique, CEA and Fondation Jean Dausset-CEPH, Evry, France
6. Department of Hypertension, National Institute of Cardiology, Warsaw, Pologne
7. Department of Cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, Etats-Unis
8. Hypertension Unit, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
9. Department of Genetics, Assistance-Publiques-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
10. Division of Cardiology, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgique
11. St. Vincent's Clinical School, University of New South Wales, Sydney,, Australie
12. Department of Human Genetics, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, Etats-Unis

Mots clefs : complex and polygenic traits, Fibromuscular dysplasia, cardiovascular diseases, GWAS, meta-analysis, heritability, functional annotation, genetic correlation

Résumé :

Genetic investigation of fibromuscular dysplasia identifies novel risk loci and shared genetics with common cardiovascular diseases

Fibromuscular dysplasia (FMD) is an arteriopathy that results in stenosis, aneurysms, sometimes dissection of small to medium arteries (e.g., renal and carotid arteries). FMD is a neglected and under-diagnosed condition with an estimated prevalence of 3% in the general population. Early middle-aged women represent ~80% of patients. Diagnosis mostly follows renovascular hypertension, stroke, or acute myocardial infarction of women with few cardiovascular risk factors. We have previously described *PHACTR1*, a pleiotropic locus for several vascular diseases to associate with FMD. We aimed to more extensively explore the genetic basis of FMD using genome-wide association study (GWAS).

We performed a meta-analysis of six GWAS involving ~6 million genotyped or imputed SNPs from 1556 FMD cases and 7100 controls, all of European ancestry. We replicated the previously identified *PHACTR1* locus on Chr6 (SNP rs9349379, OR=1.44, $P=5\times 10^{-15}$) and reported three novel and independently associated loci on Chr12: *LRP1* (rs11172113, OR=1.34, $P=2\times 10^{-10}$), *LIMA1* (rs7301566, OR=1.29, $P=4\times 10^{-9}$) and *ATP2B1* (rs2681492, OR=1.43, $P=2\times 10^{-8}$). Using transcriptome-wide association analysis in arteries from GTEx we identified one additional risk locus (*SLC24A3*). We found an estimate of SNP-based heritability on a liability scale of 0.43 (standard error= 0.14), which confirmed further the polygenic basis of FMD. We functionally annotated associated variants in FMD risk loci using the assay for transposase-accessible chromatin with sequencing (ATAC-Seq) peaks generated from arterial primary cells (endothelial and smooth muscle cells) and arterial tissues. We found that FMD associated variants are located in arterial-specific regulatory elements. Target genes are broadly involved in mechanisms related to the actin cytoskeleton biology and intracellular calcium homeostasis, two central mechanisms to vascular contraction. Using linkage disequilibrium score regression, we found global positive genetic correlations between FMD and systolic ($r_g=0.43$, $P=2\times 10^{-9}$) and diastolic ($r_g=0.37$,

$P=1\times 10^{-8}$) blood pressure. FMD also was correlated positively with migraine ($r_g=0.28$, $P=8\times 10^{-4}$), intracranial aneurysm ($r_g=0.36$, $P=2\times 10^{-5}$), aneurysmal subarachnoid haemorrhage ($r_g=0.35$, $P=2\times 10^{-4}$). Interestingly, FMD was negatively correlated with CAD ($r_g=-0.31$, $P=5\times 10^{-5}$) and MI ($r_g=-0.30$, $P=4\times 10^{-4}$) after adjustment for systolic blood pressure using multi-trait-based conditional and joint analysis (mtCOJO).

In conclusion, we provide a first comprehensive genetic study for FMD, a neglected and women-predominant vascular disease with potentially severe health consequences. Our results describe novel susceptibility loci and support that genetic determinants of FMD are mostly linked to arterial contraction and are shared with more common cardiovascular diseases.

Pièce jointe : abstract_GWAS_FMD_assises2022_v2_20211003.docx

SF18 : Apport de la cartographie optique du génome dans l'étude des translocations équilibrées associées à une infertilité masculine

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Faten Hsoumi (1), Tuomo Mantere (2, 3), Yosra Lajmi Bahloul (1), Kornelia Neveling (2), Ahmed Chargui (4), Eva Pipiras (5, 6), Aïcha Boughalem (7), Detlef Trost (8), Jean-Michel Dupont (1), Aziza Lebbar (1), Alexander Hoischen (2, 9), Laïla El Khattabi (1, 10)

1. Médecine génomique, Hôpital Cochin, Paris, France
2. Human genetics, Radboud university medical center, Nijmegen, Pays-Bas
3. Laboratory of cancer genetics and tumor biology, Oulu university, Oulu, Finlande
4. Service de biologie de la reproduction, Hôpital Cochin, Paris, France
5. Génétique, Hôpital Jean Verdier, Bondy, France
6. Génétique chromosomique, Hôpital Trousseau APHP.Sorbonne Université, Paris, France
7. Laboratoire de Cytogénétique, Cerba, Saint Ouen, France
8. Laboratoire de Cytogénétique, Cerba, Paris, France
9. Department of Internal Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases, Radboud university medical center, Nijmegen, Pays-Bas
10. Institut Cochin U1016, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : Infertilité masculine, anomalie chromosomique de structure, translocation réciproque apparemment équilibrée, cartographie optique du génome, caractérisation de points de cassure

Résumé :

Les translocations réciproques apparemment équilibrées sont l'une des causes génétiques les plus fréquentes d'infertilité masculine. Le mécanisme physiopathologique sous-jacent communément admis est un défaut de la méiose masculine mais peu d'études ont été menées dans ce sens. Dans ce travail, nous avons voulu investiguer l'hypothèse de l'altération de l'expression de gènes aux points de cassures, au moins dans certains cas, comme cela a déjà été décrit dans d'autres pathologies constitutionnelles et somatiques.

Les échantillons de sang périphérique de 11 hommes non apparentés présentant une infertilité et porteurs de translocations réciproques apparemment équilibrées identifiées au caryotype, ont été étudiés par cartographie optique du génome (OGM). La technique a été réalisée selon le protocole Bionano sur l'instrument Saphyr® et les résultats ont été analysés par les logiciels Bionano Solve® et Access®. Le contenu génique des points de cassure ainsi que des domaines topologiquement associés (TAD) correspondants a été étudié.

Dix translocations sur onze ont pu être caractérisées par OGM. La seule translocation non détectées est une translocation avec des points de cassure dans l'hétérochromatine du bras long du chromosome Y et l'hétérochromatine du bras long du chromosome 16. L'analyse préliminaire du contenu génique au point de cassure et au niveau des TADs associés a mis en évidence l'interruption d'un gène et la suspicion d'un effet de position sur un autre, tous les deux ayant des rôles dans la spermatogenèse ou la fonction spermatique.

En conclusion, cette étude souligne l'intérêt d'utiliser la cartographie optique du génome par la technologie Bionano pour l'identification et la caractérisation des variations de structure apparemment équilibrées. Ces analyses pourraient permettre d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans les troubles de la reproduction et d'affiner les corrélations génotype-phénotype dans les situations de translocations réciproques associées à ces pathologies.

Pièce jointe : Abstract_Assises2022_Bionano_transloc_inf.docx

SF19 : Mosaïque somatique dans le syndrome de Marfan et les pathologies apparentées : un phénomène sous-estimé

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pauline ARNAUD (1, 2), Hélène MOREL (3, 4), Johanne AURIAU (5), Benjamin DAURIAT (6), Antoine DA COSTA (7), Hélène DOLLFUS (8), Christine FRANCANNET (9), Laurent GOUYA (10), Carine LE GOFF (11), Olivier MILLERON (10), Guillaume JONDEAU (10, 2), Catherine BOILEAU (1, 2), Nadine HANNA (1, 2)

1. Département de Génétique, Hôpital Bichat, AP-HP, PARIS, France
2. INSERM U1148, Hôpital Bichat, PARIS, France
3. Département de Génétique, Hôpital Bichat, AP-HP, Paris, France
4. Service de Génétique Moléculaire Neuro-Vasculaire, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris, France
5. Centre de référence des maladies cardiaques congénitales complexes, Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France
6. Service de Cytogénétique et Génétique Médicale, CHU de Limoges, Limoges, France
7. Service de Cardiologie, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, France
8. Service de Génétique Médicale, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France
9. Service de Génétique Médicale, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
10. Centre National Maladies Rares, Syndrome de Marfan et apparentés, Hôpital Bichat, AP-HP, PARIS, France
11. INSERM U1148, Hôpital Bichat, Paris, France

Mots clefs : Mosaïcisme, Gène *FBN1*, Syndrome de Marfan, NGS, Diagnostic moléculaire

Résumé :

Introduction

Les mosaïques somatiques existent dans le syndrome de Marfan et les pathologies apparentées. Elles sont en général découvertes au cours de l'enquête familiale chez les parents d'un cas index, qui sont la plupart du temps asymptomatiques. Nous rapportons ici l'identification de 11 cas index présentant un syndrome de Marfan ou une pathologie apparentée porteurs de variations pathogènes en mosaïque.

Matériel et Méthodes

L'analyse moléculaire de plus de 4000 cas index présentant un syndrome de Marfan ou une pathologie apparentée a été réalisée par séquençage haut débit au laboratoire de Génétique de l'hôpital Bichat à l'aide d'une technologie de capture de 28 gènes associés à ces pathologies. Cette analyse a été réalisée en première intention sur prélèvement sanguin.

Résultats

Dix cas index porteurs de variations pathogènes en mosaïque du gène *FBN1* ont été identifiés au laboratoire de Génétique de l'hôpital Bichat à ce jour sur un total de plus de 2000 variations identifiées dans ce gène. Il s'agit de cas sporadiques qui présentent pour la plupart une forme classique du syndrome de Marfan. Ces événements rares sont à la fois des variations ponctuelles (*Single Nucleotide Variants*) et des grands réarrangements (*Copy Number Variations*). De façon intéressante, plusieurs des variations identifiées correspondent à des variations associées à l'état hétérozygote à un phénotype particulièrement sévère. Plus récemment, une variation en mosaïque dans le gène *SMAD2* a été identifiée chez un cas index présentant une dissection de type A et une atteinte squelettique.

Conclusions

La présence d'une variation pathogène en mosaïque chez un cas index est possible dans le diagnostic moléculaire du syndrome de Marfan et des pathologies apparentées. Il est important que les paramètres d'analyse bio-informatique prennent en compte cette possibilité. Ce phénomène est probablement sous-estimé dans ces pathologies, à la fois par méconnaissance et par manque de sensibilité technique. La présence de cas index symptomatiques porteurs de variation en mosaïque dans plusieurs gènes associés au syndrome de Marfan et pathologies apparentées réaffirme la nécessité d'un examen clinique complet et d'un suivi régulier, notamment cardiovasculaire, chez les parents apparemment sains d'un cas index, porteurs de variation en mosaïque. Par ailleurs, les patients présentant un tableau clinique typique du syndrome de Marfan pour lesquels une première analyse n'a pas permis d'identifier de variation pathogène doivent être réanalysés sur un panel de capture ciblé avec une analyse bio-informatique adaptée à la mise en évidence d'une telle variation. L'analyse de prélèvements tissulaires, notamment aortiques, est envisagée chez ces patients.

Pièce jointe : ARNAUD P - abstract mosaïques - Assises 2022.docx

SF19 : Apport de la consanguinité pour l'identification de variants récessifs rares impliqués dans le diabète chez les individus de la cohorte UK Biobank

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marie-Sophie Ogloblinsky (1), Steven Gazal (2), Anne-Louise Leutenegger (3)

1. UMR 1078, Inserm, Brest, France

2. Department of Population and Public Health Sciences, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los-Angeles, Etats-Unis

3. UMR 1141 Neurodiderot, Inserm, Paris, France

Mots clefs : Variants rares récessifs, consanguinité, homozygotie-par-descendance, cartographie par homozygotie, UK Biobank, diabète

Résumé :

Depuis plus d'une dizaine d'années, les études d'association pan-génomiques (Genome-Wide Association Studies ; GWAS) ont permis de détecter des associations entre des variants génétiques et des maladies complexes dans des échantillons de population. Leur design expérimental utilise des variants pour la plupart communs dans la population, et les étudie selon un modèle génétique additif. Cependant, il apparaît que la composante génétique de certaines maladies complexes n'est pas encore totalement élucidée ce qui pourrait être dû en partie à la contribution de variants rares avec des effets récessifs, non détectés par les GWAS classiques. Le diabète est une de ces maladies complexes pour laquelle la contribution de variants rares récessifs reste encore inconnue.

Afin de détecter des variants rares récessifs impliqués dans le diabète, nous avons utilisé la méthode HBD-GWAS (Génin et al. 2012) sur les données de génotypage de la cohorte UK Biobank (~500,000 individus vivant au Royaume-Uni) (Bycroft et al. 2018). Le principe de cette méthode est de tester l'excès de segments d'Homozygotie par Descendance (Homozygosity By Descent : HBD) partagés par les cas consanguins d'un jeu de données de GWAS, et d'ainsi définir des régions candidates pouvant contenir des variants rares récessifs.

Nous avons tout d'abord appliqué une méthode de classification par forêt aléatoire afin de regrouper les individus de UK Biobank en six populations (Europe, Afrique, Amérique, Asie de l'Est, Asie centrale et du Sud, Moyen-Orient) en adaptant la méthode de Pan-UK Biobank <http://pan.ukbb.broadinstitute.org/>. Nous avons ensuite utilisé le logiciel FSuite (Gazal et al. 2014) afin de détecter les individus consanguins de la cohorte UK Biobank, de comparer la proportion d'individus consanguins entre les diabétiques (n=26,286) et non-diabétiques de la cohorte, et enfin d'appliquer la méthode HBD-GWAS dans chacune de ces populations, avec comme cas les individus diabétiques de la cohorte.

Nous avons détecté 14,061 individus consanguins au total, avec un coefficient de consanguinité moyen plus élevé chez les individus consanguins non-européens par rapport à celui des européens. Nous avons également observé un excès d'individus consanguins chez les diabétiques dans toutes les populations ($p = 2.192.10^{-4}$). Cependant, cette association n'était significative que pour les populations originaires d'Europe ($p=0.002$), d'Afrique ($p=0.002$) et d'Asie centrale du Sud ($p= 0.048$). Enfin, la stratégie HBD-GWAS a fait ressortir différentes régions d'intérêt pour l'association avec le diabète, qui sont différentes selon la population.

Nos résultats suggèrent le rôle de variants à effet récessif dans le diabète, et illustrent l'apport de l'application de la stratégie HBD-GWAS dans plusieurs populations. Une analyse des données de séquençage d'exomes de UK Biobank dans les régions chromosomiques d'intérêt de chaque population est en cours afin de détecter l'existence de variants récessifs rares.

Pièce jointe : abstract_assisesgenet_MSO_final_SG_AL.pdf

SF20 : Étude de la régulation épigénétique au locus LRP1 associé à un risque cardiovasculaire et de sa fonction cellulaire à partir de cellules pluripotentes induites en cellules musculaires lisses

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

LU LIU (1), Charlène JOUVE (2), Jean-Sébastien HULOT (2), Adrien Georges (2), Nabila bouatia-naji (2)

1. , , Paris, France

2. , INSERM U970, Paris, France

Mots clefs : Smooth muscle cells, vascular disease, iPSCs, cell contraction, extracellular matrix

Résumé :

Introduction

The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1), an endocytic receptor highly expressed in smooth muscle cells (SMCs), participates in diverse biological processes. A common genetic variant located in *LRP1* first intron, rs11172113, was associated with several vascular diseases, including coronary artery disease, migraine and spontaneous coronary artery dissection. Rs11172113 is also correlated with *LRP1* expression in arterial tissues. However, the biological mechanisms through which rs11172113 influence *LRP1* function in the context of arterial lesions is not fully understood.

Methods

We applied *in silico* functional annotation to select variants and measured their enhancer activity using luciferase reporter assay in rat primary cells (A7r5). We performed siRNA knockdown of *LRP1* and 4 transcription factors (TFs) predicted to interact with rs11172113 in human induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived SMCs. We analyzed both contractile and synthetic differentiated cells. We edited iPSCs prior to differentiation using CRISPR-Cas9 to generate 100 bp deletion of the enhancer region containing rs11172113. We also created frame-shift indels in exons 2 or 5 of *LRP1* in iPSCs to create SMCs knockouts and differentiated into SMCs. We then performed a proteomic and transcriptomic characterization of *LRP1* knockout effect in these iPSC derived SMCs.

Results

Seven variants in *LRP1* locus co-located with enhancer (histone marks) and open chromatin regions (ATAC-Seq peaks) in SMCs and arterial tissues. Reporter assay in rat SMCs confirmed that rs11172113 belongs to a genomic region showing enhancer activity *in vitro*. iPSCs with homozygous deletion of rs11172113 enhancer region presented the same pluripotency compared with wild type, and iPSC derived SMCs showed positive expression of specific markers for each phenotype (*ACTA2*, *TAGLN* for both, *MYH11* for contractile SMCs and *CALM2* for synthetic SMCs). We found that the deletion of rs11172113 enhancer region decreased the expression of *LRP1* while *LRP1* knockdown increased cell migration capacity in SMCs. Preliminary results in *LRP1* -knockout iPSC-derived SMCs suggest *LRP1* to enhance the expression of cell contraction markers in contractile SMCs.

Conclusions

We confirmed rs11172113 to regulate *LRP1* expression in iPSCs derived synthetic and contractile SMCs. Our results support *LRP1* effect on SMCs cellular function alteration as a potential mechanism in genetic susceptibility for vascular disease.

SF21 : Interprétation fonctionnelle de variants faux-sens dans le contexte de l'hémochromatose de type 4, une maladie génétique rare et cliniquement hétérogène du métabolisme du fer causée par des mécanismes moléculaires subtils de perte et de gain de fonction

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Chandran Ka (1), Kévin Uguen (2), Marlene Le Tertre (2), Isabelle Gourlaouen (3), Claude Ferec (2), Ahmad Elbahnsi (4), Callebaut Isabelle (4), Gerald Le Gac (1)

1. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, consortium GOLD, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHRU de Brest, Brest, France

2. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHRU de Brest, Brest, France

3. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, consortium GOLD, EFS Bretagne, site de Brest, Brest, France

4. Sorbonne Université, Muséum National d'Histoire Naturelle, UMR CNRS 7590, Institut de Minéralogie, de Physique des Matériaux et de Cosmochimie, IMPMC, Paris, France

Mots clefs : Métabolisme du fer, Hémochromatose, Génétique fonctionnelle, Interprétation de variants faux-sens rares, mécanismes physiopathologiques

Résumé :

Les variants faux-sens représentent une part importante de la variabilité génétique humaine. Dans un nombre limité de situations, ils peuvent modifier la stabilité, la structure, la fonction ou la régulation d'une protéine et être associés à une maladie génétique. Distinguer les quelques variants pathogènes des très nombreux variants bénins demeure un des défis les plus importants des laboratoires de génétique moléculaire. La place grandissante accordée aux outils de prédiction *in silico* est justifiée par le développement de méthodologies de plus en plus efficaces et le besoin accru d'une hiérarchisation des variants rares. Les informations issues de l'utilisation de ces différents outils demeurent cependant insuffisantes dans le cadre du diagnostic où l'association d'arguments forts de pathogénicité est systématiquement recherchée. Les tests fonctionnels nécessitent une expertise importante et demandent du temps, mais ils permettent de prendre en compte les particularités biologiques inhérentes à chaque protéine. Ils peuvent ainsi révéler des acides aminés critiques dans des régions insuffisamment caractérisées des protéines (~40% des protéomes eucaryotes).

Nous souhaitons ici rapporter l'expérience acquise par nos équipes depuis plus de 10 ans dans l'étude des bases moléculaires et physiopathologiques de l'hémochromatose de type 4. Cette maladie autosomique dominante du métabolisme du fer constitue un modèle particulièrement intéressant du fait de son association quasi-exclusive à des variations faux-sens rares du gène *SLC40A1*, de sa très forte hétérogénéité phénotypique et de l'existence de nombreuses phénocopies. *SLC40A1* code la ferroportine 1 (FPN1), seule protéine exportatrice de fer connue chez les mammifères.

Nos observations reposent sur l'exploitation de données cliniques et fonctionnelles, associant tests *in vitro*, constructions de modèles de structures 3D de FPN1 dans différentes conformations et étude par dynamique moléculaire des interactions entre acides aminés. Nous documentons des discordances avec des prédictions *in silico* pouvant en être expliquées par la fonction critique de différents acides aminés uniquement identifiés chez l'homme et la régulation particulière de FPN1 dans l'ordre des primates. Cette régulation est assurée par l'hepcidine, hormone hyposidérémiant synthétisée par le foie. Nous pointons des éléments critiques de l'interaction FPN1/hepcidine et identifions différents mécanismes du type gain de fonction (résistance à l'hepcidine). Nous expliquons à l'échelle atomique un mécanisme original de perte de fonction qui dépend de l'organisation de FPN1 dans la bicouche lipidique et de l'altération de changements de conformations. Au travers de l'étude d'une trentaine de variants faux-sens associés à des phénotypes de surcharge en fer plus ou moins sévères, nous témoignons finalement de l'apport de la génétique médicale et fonctionnelle à la compréhension de mécanismes physiologiques complexes.

SF22 : La technologie CRISPR Cas9 dans l'hypobetalipoprotéinémie : un outil indispensable pour l'étude fonctionnelle des variants faux sens de signification indéterminée

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Xavier Vanhoye (1), Alexandre Janin (2, 3), Amandine Caillaud (4), Antoine Rimbert (5), Fabienne Venet (6, 7), Morgane Gossez (6, 7), Wieneke Dijk (5), Oriane Marmontel (1, 8), Séverine Nony (1), Charlotte Chatelain (9), Pierre Lindenbaum (5), Bertrand Cariou (4), Philippe Moulin (10, 8), Mathilde DI FILIPPO (1, 8)

1. Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
2. Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, Lyon, France
3. CNRS UMR5310, INSERM U1217, Institut NeuroMyoGène, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, Lyon, France
4. CNRS, INSERM, CHU Nantes, L'institut du Thorax, Université de Nantes, Nantes, France
5. CNRS, INSERM, L'institut du Thorax, Université de Nantes, Nantes, France
6. Laboratoire d'Immunologie, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
7. Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), INSERM U1111, CNRS, UMR5308, Ecole Normale supérieure de Lyon,, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, Lyon, France
8. CarMen Laboratory, INSERM, INRA, INSA Lyon, , Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, Lyon, France
9. Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hospices Civils de Lyon, LYON, France
10. Fédération d'endocrinologie, maladies métaboliques, diabète et nutrition, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : Hypobetalipoprotéinémie primitive, Apolipoprotéine B, édition du génome, étude fonctionnelle, sécrétion

Résumé :

L'hypobétalipoprotéinémie (HBL) est définie par une concentration plasmatique de cholestérol-LDL et d'apolipoprotéineB (apoB) inférieure au 5^{ème} percentile pour l'âge et le sexe. La forme familiale (FHBL), est le plus souvent causée par des variations entraînant l'apparition d'un codon stop prématuré sur le gène codant l'apoB (*APOB*). Cependant, certaines familles avec un phénotype d'HBL sont porteuses de variation faux-sens sur *APOB*, classées en Variation de Signification Incertaine (VSI). L'objectif de ce travail est de développer une méthode d'évaluation de la pathogénicité de ces VSI, via l'édition du génome de lignées cellulaires humaine sécrétant de l'apoB.

Le VSI NM_000384.2 (*APOB*): c.1052T > G ; p.Leu351Arg a été mis en évidence chez une famille HBL. L'édition génique de lignées cellulaires HuH7 a été réalisée grâce à la technologie CRISPR-Cas9. La synthèse et la sécrétion d'apoB ont été explorées par PCR digitale et par ELISA.

Des variations knock-out (KO) ont été induites dans les cellules HuH7 : p.Arg356Glu*5 à l'état homozygote et hétérozygote, ainsi que le VSI p.Leu351Arg à l'état homozygote. L'expression d'*APOB* est diminuée de 70 % chez le clone hétérozygote KO et presque abolie chez le clone homozygote KO, et de façon concordante, la production et de la sécrétion d'apoB sont diminuées. Concernant le VSI p.Leu351Arg, une diminution de 40% de l'expression d'*APOB* a été observée, et aucune apoB n'a été mise en évidence dans les cellules, ni dans le surnageant.

Cette méthode permet l'étude fonctionnelle des variations de *APOB* sur la sécrétion de l'apoB. Nous rapportons une nouvelle variation faux-sens *APOB* : p.Leu351Arg, responsable de FHBL. Des explorations supplémentaires de ces lignées cellulaires conçues avec CRISPR-Cas9 aideront à comprendre comment les variations faux-sens dans *APOB* peuvent entraîner une FHBL.

SF23 : Spécificités du conseil génétique des téloméropathies

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ibrahima BA (1, 2), Christelle Ménard (3), Claire Oudin (3), Fabrizio CENCI (4), Malika Chelbi (1), Sylvie Alglave (5), Karim Diallo (3), Cécile Fourrage (6), Albane LASSUS (7), Cécile GUERIN (8), Elodie Lainey (9), Aurélie Plessier (10), Thierry Leblanc (11), Flore Sicre De Fontbrune (12), Régis Peffault de Latour (13), Filière MARIH (14), Raphael Borie (15, 2), Bruno Crestani (16, 2), Filière RESPIFIL (17), Catherine Boileau (3), CAROLINE KANNENGIESSER (4, 2)

1. génétique, hôpital Bichat, PARIS, France
2. U1152, INSERM, PARIS, France
3. génétique, hôpital Bichat, Paris, France
4. génétique, Hôpital Bichat, PARIS, France
5. génétique, Hôpital Bichat, Paris, France
6. Plateforme Bioinformatique, Imagine, Paris, France
7. Pneumologie, Hôpital Bichat, PARIS, France
8. Pneumologie, hôpital Bichat, Paris, France
9. hématologie biologie, hôpital Robert Debré, paris, France
10. hépatologie, hôpital Beaujon, Clichy, France
11. Hématologie, Hôpital Robert Debré, Paris, France
12. Hématologie, Hôpital Saint Louis, Paris, France
13. Hématologie, Hôpital Saint Louis, Paris, France
14. , Hôpital Saint Louis, PARIS, France
15. Pneumologie, Hôpital Bichat, Paris, France
16. Pneumologie, Hôpital Bichat, paris, France
17. , Trousseau, PARIS, France

Mots clefs : téloméropathies ; télomères courts ; phénocopies

Résumé :

On désigne par téloméropathie (« syndromes of telomeres shortening » ou « (short) telomere syndrome ») un ensemble d'atteintes présentées par les individus porteurs de mutations constitutionnelles dans un gène de la maintenance des télomères, le plus souvent associées à des télomères raccourcis mesurés en Flow-FISH. La dyskératose congénitale (DC) a été la première téloméropathie décrite avec la triade cutanée typique. Les téloméropathies s'expriment principalement au niveau hématologique (insuffisance médullaire de type aplasie, myélodysplasie, leucémie, macrocytose et/ou thrombopénie isolée), pulmonaire (fibroses pulmonaire) ou hépatique (maladie vasculaire du foie). Dans certaines formes pédiatriques, cela peut constituer l'étiologie de syndrome sévère associant atteinte neurologique (hypoplasie cérébelleuse, retard de croissance intra-utérin, microcéphalie) avec ou non insuffisance médullaire.

Le service de génétique de l'hôpital Bichat a obtenu la reconnaissance de son expertise nationale avec le label LBMR (laboratoire de Biologie Médicale de Référence) pour les téloméropathies. Il propose l'analyse moléculaire du nombre croissant de gènes impliqués dans les téloméropathies (*dont TERT, TERC, DKC1, RTEL1, PARN, TINF2, NOP10, NHP2, ACD, NAF1, ZCCHC8, WRAP53, SHQ1, CTC1, STN1...*).

Avec un nombre croissant de familles identifiées porteuses de mutations le plus souvent suite à une étude génétique dans le contexte d'une fibrose pulmonaire familiale, le diagnostic pré-symptomatique est proposé aux apparentés. Les données de la littérature ainsi que celle du laboratoire sont en accord sur une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Si la question d'un délai de réflexion ne s'était pas posée dans un premier temps du fait de la possibilité de prévenir et traiter certaines atteintes, face à la complexité de ce diagnostic, peut être que cela nécessiterait une nouvelle réflexion multi disciplinaire.

Le conseil génétique des téloméropathies présente quelques particularités spécifiques à cette pathologie. D'une part, il existe une transmission des télomères courts, indépendamment de la mutation, conduisant à une anticipation génétique et quelques phénocopies ont été décrites. D'autre part, des phénomènes de réversion cellulaire sont possibles.

Deux pré indications (fibroses pulmonaire monogénique et insuffisance médullaire d'allure constitutionnelle) ont été retenues permettant de proposer le séquençage de génome pour les familles inexploitées. Les inclusions sont possibles dans deux réunions de concertation pluri-disciplinaire (RCP) existantes en rapport avec l'atteinte principale:

la RCP du centre de référence (CRM) des Aplasies Médullaires bi mensuelle (Pr Peffault de La tour, Dr Sicre de Fontbrune, Leblanc, Hôpital Saint Louis) avec la filière MariH et la RCP Pneumo-Génétique mensuelle sur Bichat avec la filière RESPIFIL (Pr Crestani, Dr Borie).

SF24 : Enquête sur les pratiques concernant la révélation du statut de porteur sain d'un fœtus lors d'un diagnostic prénatal de maladie génétique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marie-Clémence GORENSTEIN (1), Clémence MOLAC (2), Aurélie COUSSEMENT (3), Laurence CUISSET (3), France LETURCQ (3), Emmanuelle GIRODON (3), Sarah GROTTTO (2)

1. Département de Médecine Génomique des Tumeurs et Cancers, AP-HP. Centre Université de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS, France

2. Génétique Clinique, AP-HP. Centre Université de Paris, Hôpital Cochin Maternité Port Royal, PARIS, France

3. Service de Médecine Génomique des Maladies de Système et d'Organe, AP-HP. Centre Université de Paris, Hôpital Cochin, PARIS, France

Mots clefs : diagnostic prénatal, fœtus, porteur sain, hétérozygote, prémutation du gène *FMR1*, remaniement chromosomique équilibré

Résumé :

La réalisation d'un diagnostic prénatal (DPN) de maladie génétique implique, pour certaines maladies, la détection d'informations ne relevant pas d'une interruption médicale de grossesse, telles qu'un statut d'hétérozygote pour une maladie autosomique récessive, une prémutation du gène *FMR1* ou un remaniement chromosomique équilibré. Ces résultats ne modifient pas le déroulement ni le suivi de la grossesse mais révèlent une information importante pour le conseil génétique du futur adulte. Au sujet de l'examen des caractéristiques génétiques chez le mineur asymptomatique, l'article R1131-5 du code de la santé publique stipule que «les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur que si ce dernier ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates ». Il n'existe pas de consensus en France concernant le rendu d'un statut de porteur sain révélé chez un fœtus à l'issue d'un DPN.

Afin d'établir un état des lieux des pratiques des professionnels impliqués dans la prescription et le rendu des résultats du diagnostic prénatal, nous avons élaboré et diffusé un questionnaire à destination des conseillers en génétique, généticiens cliniciens et biologistes *via* les listes de diffusion de l'AFGC, l'AFCG, l'ANPGM, l'ACLF et du réseau AchroPuce.

101 réponses ont été recueillies entre février et avril 2021. Les participants étaient à 31,7% généticiens cliniciens, 28,7% conseillers en génétique, 15,8% cytogénéticiens, 12,9% généticiens moléculaires et 10,9% avaient une activité mixte. Toute pathologie confondue, 70,5% des biologistes mentionnent systématiquement les statuts de porteurs sains sur le compte-rendu d'analyse, 9,1% ne les mentionnent pas et 20,4% font intervenir le souhait du clinicien. Concernant les professionnels avec une activité clinique, 54% rendent systématiquement ces résultats aux parents, 10% ne les rendent pas et 36% les rendent à la demande des parents. Il existe des disparités en fonction de la pathologie concernée : les remaniements chromosomiques équilibrés sont rendus par 100% des biologistes et il s'agit du statut de porteur sain le plus souvent rendu par les cliniciens (systématiquement pour 65,6%) ; la prémutation du gène *FMR1*, qui expose à une problématique supplémentaire puisqu'elle peut être associée à des manifestations à l'âge adulte, est rendue systématiquement par 53.5% des biologistes et 50% des cliniciens ; concernant les statuts d'hétérozygotes, ils sont plus souvent rendus lorsqu'ils concernent une maladie autosomique récessive fréquente. Nous avons recueilli les différents arguments conduisant les professionnels à rendre ou ne pas rendre ces résultats.

Cet état des lieux révèle une tendance générale à plutôt rendre le statut de porteur sain d'un fœtus à l'issue d'un DPN de maladie génétique, avec néanmoins une réelle hétérogénéité des

pratiques et des points de vue, qui soulève l'intérêt d'une réflexion générale afin de tenter d'harmoniser les prises en charge des familles.

SF25 : Analyse fonctionnelle de variants chez des patients atteints d'albinisme.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Vincent Michaud (1, 2), Angèle Tingaud-Sequeira (2), Eulalie Lasseaux (1), Benoit Pinson (3), Sabrina Lacomme (4), Etienne Gontier (4), Antoine Loquet (5), Benoit Arveiler (1, 2), Sophie Javerzat (2)

1. Génétique médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
2. Maladies Rares Génétique Métabolisme, INSERM1211 / Université Bordeaux, Bordeaux, France
3. IBGC, UMR 5095 , CNRS/Université de Bordeaux, Bordeaux, France
4. Bordeaux Imaging Center , BIC, UMS 3420, US 4, Univ. Bordeaux, CNRS, INSERM, Bordeaux, France
5. IECB, CBMN UMR5248 , Université Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : Albinisme, mélanogénèse, modélisation cellulaire, génétique fonctionnelle, recherche translationnelle

Résumé :

L'albinisme est une pathologie génétique liée à l'atteinte d'un des 21 gènes connus actuellement. Malgré une analyse génétique complète, 30% des patients restent sans diagnostic moléculaire.

Afin d'améliorer le diagnostic des patients atteints d'albinisme nous avons mis en place un processus de validation de variants de signification inconnue (VSI) par test fonctionnel sur mélanocytes en culture mettant en œuvre des essais de sauvetage de phénotype (rescue).

A ce jour nous avons inactivé par CRISPR/Cas9 les gènes *TYR* et *OCA2* et nous poursuivrons par les gènes *TYRP1*, *DCT* et *SLC45A2*. Nous avons caractérisé ces modèles sur le plan fonctionnel en confirmant l'absence de production de la protéine et l'altération de production de mélanine par mesure spectrophotométrique. Dans un second temps nous avons réintroduit la séquence cDNA sauvage dans les cellules inactivées pour vérifier la récupération de la production de la protéine.

Afin de caractériser plus finement ces modèles, la maturation des mélanosomes sera évaluée par microscopie électronique à transmission et l'acidification des mélanosomes sera effectuée par test Lysotracker. Les différents composés ou intermédiaires de mélanine seront mesurés par HPLC et RMN. Ceci nous permettra de valider les indicateurs pertinents et de calibrer les essais de validation fonctionnelle des VSI.

Une fois ces modèles bien caractérisés, les ADNc correspondants aux VSI d'intérêt obtenus par mutagenèse dirigée seront introduits dans les clones KO pour le gène correspondant afin d'évaluer leur effet sur la récupération du phénotype.

Au-delà de répondre à l'errance diagnostique liée aux variants de signification inconnue, cette étude va identifier des éléments de compréhension de la relation génotype-phénotype. En particulier, la mise en évidence des molécules ayant un rôle clé dans le processus physiopathologique doit permettre de proposer des pistes thérapeutiques pour les patients atteints d'albinisme.

Pièce jointe : Résumé Assises 2022.docx

SF26 : Apport du WES dans les pathologies du métabolisme du fer : une nouvelle approche intégrative améliore le rendement diagnostic et identifie de nouveaux gènes candidats

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anna Lokchine (1), Wilfrid Carre (2), Martine Ropert (3, 4), Lénaïck Detivaud (5, 3), Olivier Loréal (3, 6), Marie De Tayrac (2), Edouard Bardou-Jacquet (3, 7), Houda Hamdi-Rozé (2, 3)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU Rennes, Rennes, France
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire et Génomique, Hôpital Pontchaillou CHU Rennes, Rennes, France
3. Centre de Référence National des Hémochromatoses et Autres Maladies du Métabolisme du Fer, Hôpital Pontchaillou CHU Rennes, Rennes, France
4. Laboratoire de Biochimie-Toxicologie, Hôpital Pontchaillou CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou CHU Rennes, Rennes, France
5. Service de Génétique moléculaire et génomique, CHU Rennes, Rennes, France
6. Univ Rennes, INSERM, INRA, Institut NuMeCan, CHU Rennes, Rennes, France
7. Service des maladies du foie, Hôpital Pontchaillou CHU Rennes, Rennes, France

Mots clefs : whole exome sequencing, métabolisme du fer, hémochromatose, maladie de Gaucher

Résumé :

Les pathologies héréditaires du métabolisme du fer sont un groupe de maladies pouvant causer des atteintes organiques parfois sévères. On distingue globalement les surcharges en fer (SF) et les hyperferritinémies sans surcharge (HF). Une fois l'hypothèse d'une hémochromatose C282Y homozygote éliminée, le diagnostic de ces pathologies peut s'avérer complexe. En effet, considérées comme mendéliennes dans leur première description, les connaissances actuelles tendent à caractériser ces maladies comme des pathologies complexes, dont la pénétrance et l'expression sont influencées par l'environnement, la stratification de la population ainsi que par des variants hypomorphes. De plus, certaines maladies génétiques sont associées à des perturbations secondaires du bilan martial, comme les anémies héréditaires notamment. A l'heure actuelle, la stratégie diagnostique au CHU de Rennes consiste en un séquençage ciblé de douze gènes (*HFE*, *HJV*, *HAMP*, *TFR2*, *SLC40A1*, *BMP6*, *CP*, *TF*, *SLC11A2*, *FTL*, *FTH* et *TMPRSS6*). Avec cette stratégie, le rendement diagnostique n'est que de 20 à 30%. Ainsi, une analyse par *whole exome sequencing* (WES) a été menée sur une cohorte de 30 individus porteurs d'un phénotype de SF ou HF, pour lesquels l'analyse par panel n'avait pas permis d'établir de diagnostic. Afin d'analyser ces données, une liste de gènes stratifiée en quatre groupes a été réalisée en agrégeant les données disponibles sur la base de données *Harmonizome* ainsi qu'en effectuant une revue étendue de la littérature. Les groupes ont été constitués en fonction de l'implication des gènes retenus en pathologie humaine et de leur description dans des phénotypes de SF ou de HF. Les gènes n'appartenant à aucun de ces quatre groupes et dont la pLI est supérieur à 0.9 ont également été explorés selon une méthode « *hypothesis-free* ». Cette approche par palier permet de faciliter l'exploration des données en modulant les autres paramètres de filtration des variants. Avec cette approche, un total de 25 variants de classe 3, 4 et 5 (classification ACMG) ont été retrouvés. Un diagnostic de maladie de Gaucher sans autre manifestation clinique qu'une HF ainsi que celui d'une anémie sidéroblastique liée à *ALAS2* (sur un trait microcytaire uniquement) ont ainsi pu être posés. Ces résultats permettent de sensibiliser le biologiste et le clinicien à ces étiologies rares. De nouveaux gènes candidats tels que *SLC11A1* ont également pu être mis en évidence et constituent des pistes de recherche intéressantes pour de nouvelles voies de signalisation et d'éventuels effets multigéniques.

Pièce jointe : assises_LOKCHINE_HHR.docx

SF27 : Caractérisation fonctionnelle de nouveaux variants non codants créant de nouveaux cadres de lecture dans le 5'UTR de l'Endogline et responsables de Maladie de Rendu-Osler

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Omar Soukarieh (1), Carole Proust (1), Preeti Kute (2), Kornel Labun (2), Eivind Valen (2), Florent Soubrier (3), Aurélie Goyenvallée (4), Mélanie Eyries (3), David-Alexandre Trégouët (1)

1. INSERM UMR 1219, Bordeaux Population Health Research Center, Université de Bordeaux, Bordeaux, France
2. Computational Biology Unit, Department of Informatics, Université de Bergen, Bergen, Norvège
3. Département de génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
4. Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm, END-ICAP, Versailles, France

Mots clefs : Variants non-codants, 5'UTR, uORF, upstream Open Reading frame, interprétation des variants, variants de signification inconnue, Maladie de Rendu-Osler, Endogline

Résumé :

La maladie de Rendu-Osler (MRO), ou « télangiectasie hémorragique héréditaire », est une maladie vasculaire caractérisée par une atteinte de petits vaisseaux à l'origine de troubles hémorragiques, de télangiectasies cutanéomuqueuses et de malformations artérioveineuses. D'incidence d'~ 1/8000 naissances, la MRO est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Les 3 principaux gènes impliqués dans la MRO sont *ACVRL1* (ou *ALK1*), *ENG* et *SMAD4*. Mais ~20% des cas de MRO restent sans explication moléculaire dans les régions exoniques/introniques de ces 3 gènes.

Dans le cadre du screening moléculaire de ces 3 gènes réalisé chez 274 patients MRO par le département de génétique de la Pitié-Salpêtrière, nous avons identifié 3 nouveaux variants situés dans le 5'UTR de l'*ENG* chez 3 patients non apparentés. Ces 3 variants (c.-406C > T ; c.-79C > T et c.-68G > A) considérés au premier abord comme de signification inconnue (VUS en anglais) s'avèrent créer différents types de codons d'initiation à la traduction (uTIS, *upstream Translation Start Site*) (uAUG et uCUG), à l'origine de potentiels nouveaux cadres de lectures (uORF, upstream Open Reading Frame) chevauchants avec la partie codante du gène.

Par des études *in vitro*, nous montrons que ces 3 variations sont associées à une diminution de l'expression de l'*ENG* et/ou une altération de l'activité du promoteur de l'*ENG* dans les cellules HeLa et des cellules endothéliales. De plus, l'application de techniques de polysome-/ribosome-profiling suggère que ces variants inhibent la traduction de l'Endogline (codée par *ENG*) dont l'haploinsuffisance est responsable de la MRO. Ces 3 nouveaux variants s'ajoutent à 3 variants du même type rapportés dans la littérature et identifiés chez des patients MRO.

Ces résultats contribuent non seulement à améliorer le diagnostic moléculaire de la MRO mais suggèrent qu'une attention toute particulière doit être portée, dans le cadre du diagnostic moléculaire des maladies rares, aux variations génétiques à l'origine de nouveaux uORFs.

Pièce jointe : Assises de Génétique 2022 abstract-ENG_Omar_Final.docx

SF28 : SLP2 et les Prohibitines, des acteurs majeurs dans les maladies liées aux mutations CHCHD10

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sylvie BANNWARTH (1), Emmanuelle GENIN (2), Baptiste ROPERT (2), Alessandra MAURI-CROUZET (2), Françoise LESPINASSE (2), Gaëlle AUGÉ (3), Konstantina FRAGAKI (4), Charlotte COCHAUD (5), Sandra LACAS-GERVAIS (6), Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER (4)

1. Université Côte d'Azur, INSERM U1081, CNRS UMR7284, IRCAN, CHU de Nice, Centre de Référence des maladies mitochondriales, Nice, France
2. Université Côte d'Azur, INSERM U1081, CNRS UMR7284, IRCAN, Nice, France
3. Service de Génétique Médicale, Université Côte d'Azur, Inserm U1081, CNRS UMR7284, IRCAN, CHU de Nice, Nice, France
4. Université Côte d'Azur, INSERM U1081, CNRS UMR7284, IRCAN, CHU de Nice, Nice, France
5. Service de Génétique Médicale, Université Côte d'Azur, Inserm U1081, CNRS UMR7284, IRCAN, CHU de Nice, Nice, France
6. Centre Commun de Microscopie Appliquée, Université Côte d'Azur, Nice, France

Mots clefs : CHCHD10, SLA, Maladie Mitochondriale

Résumé :

Dans une famille avec **myopathie mitochondriale et maladie du motoneurone**, nous avons identifié par séquençage d'exome un variant pathogène hétérozygote (c.176C > T, p.Ser59Leu) dans le gène **CHCHD10** qui code pour une protéine mitochondriale (S. Bannwarth *et al.*, Brain 2014). L'identification de ce gène nous a permis de fournir la preuve génétique qu'un dysfonctionnement mitochondrial peut entraîner une maladie du motoneurone. Par la suite, notre groupe et d'autres ont également montré l'implication de ce gène dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), la démence frontotemporale (DFT) et d'autres maladies neurodégénératives. La fonction précise de CHCHD10 dans la mitochondrie restant encore à définir, nous analysons des effets les mutations **CHCHD10** pour identifier les mécanismes moléculaires responsables du large spectre clinique observé chez les patients. Pour cela, nous avons généré des souris knock-in (KI) hétérozygotes pour la mutation p.Ser59Leu (*Chchd10*^{S59L/+}) et avons montré que ce modèle murin reproduit la myopathie mitochondriale présentée par les patients. Avant 14 mois, elles développent une cardiomyopathie mitochondriale fatale associée à une dégradation des mitochondries par mitophagie. De façon tout à fait intéressante, elles présentent également une dégénérescence des neurones moteurs et de la jonction neuromusculaire avec une perte des motoneurones dans la moelle lombaire (Genin *et al.*, Acta Neuropathol. 2019).

A partir de modèles cellulaires humains et de modèles murins, nous venons d'identifier 2 nouveaux partenaires majeurs de CHCHD10 : **SLP2** (Stomatin-like protein 2) et le complexe des prohibitines (**PHB**) dont la déstabilisation serait à l'origine d'une cascade d'événements associée aux maladies liées aux mutations **CHCHD10**. Nous montrons que CHCHD10 interagit avec SLP2 pour contrôler la stabilité du complexe PHB qui est situé dans la membrane interne mitochondriale. Dans les tissus atteints des souris *Chchd10*^{S59L/+}, SLP2 forme des agrégats avec les prohibitines, le complexe PHB est déstabilisé induisant une activation de la protéase **OMA1** ce qui augmente la protéolyse de **OPA1** entraînant une fragmentation du réseau mitochondrial, une perte des crêtes mitochondriales et la mort cellulaire par apoptose. La perte des crêtes mitochondriales dépend à la fois de la déstabilisation du complexe PHB et de l'instabilité du complexe **MICOS** via la perturbation de l'interaction OPA1/Mitofiline et de l'activation de la mitophagie dépendante de **Pink1** et de **Parkin**. Nous observons également un dysfonctionnement de SLP2/PHB dans l'hippocampe de ces animaux qui serait impliqué dans la neurodégénérescence observée chez ces animaux.

En conclusion, nous démontrons que les agrégats SLP2/PHB et la déstabilisation du complexe PHB sont impliqués dans les cascades d'événements responsables des pathologies liées à CHCHD10^{S59L}.

SF29 : Analyse rétrospective et reclassification des variants du gène *DYSF* dans une grande série française de patients atteints de dysferlinopathie.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Théo Charnay (1), Véronique Blanck (1), Mathieu Cerino (1, 2), Marc Bartoli (2), Florence Riccardi (2), Nathalie Bonello-Palot (1), Christophe Pécheux (1), Karine Nguyen (1, 2), Nicolas Lévy (1, 2), Svetlana Gorokhova (3, 2), Martin Krahn (1, 2)

1. Department de Génétique Médicale, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille, France
2. U1251, Marseille Medical Genetics, Aix Marseille Université, Marseille, France
3. Département de Génétique Médicale, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille, France

Mots clefs : *DYSF*, dysferlinopathie, variant, classification ACMG

Résumé :

L'évolution récente des technologies de séquençage ainsi que le développement de normes internationales d'interprétation des variants ont profondément changé les approches diagnostiques en génétique médicale. En conséquence, de nombreux variants initialement considérés comme pathogènes peuvent désormais être reclassés comme bénins ou incertains à la lumière des nouvelles données disponibles. Malheureusement, les variants avec une classification erronée initiale sont toujours présents dans la littérature scientifique et dans les bases de données, ce qui interfère grandement avec l'interprétation des résultats de séquençage. Malgré le besoin urgent, les efforts pour mettre à jour les classifications de ces variants ne sont toujours pas suffisants.

Nous avons effectué une analyse rétrospective de 176 variants du gène *DYSF* qui ont été identifiés chez des patients atteints d'une dysferlinopathie, adressés au Département de Génétique Médicale de Marseille pour un séquençage diagnostique depuis 2001. Nous avons reclassé tous les variants dans les cinq classes de pathogénicité selon les recommandations ACMG/AMP, révélant une pathogénicité modifiée pour 17 variants. Nous avons ensuite mis à jour les informations pour les variants qui ont été précédemment publiés dans la base de données LOVD-*DYSF* et avons soumis 46 variants *DYSF* supplémentaires.

Outre les avantages directs pour le diagnostic de dysferlinopathie, notre étude contribue à l'effort global de réanalyser les variants des cohortes précédemment publiées. Notre travail souligne également l'importance de travailler en concertation avec des bases de données de variants afin de mettre à jour les informations pour les variants classés de manière erronée au préalable des recommandations actuelles.

Pièce jointe : Abstract_cohorteDYSF_SvetlanaGorokhova.docx

SF30 : Liaisons dangereuses entre les allèles intermédiaires de l'expansion TBP (SCA17) et les mutations STUB1 (SCA48)**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Mathieu Barbier (1), Claire Sophie Davoine (1), Maximilien Porche (1), Emilien Petit (1), Giulia Coarelli (2), Sabrina Sayah (2), Lena Guillot Noel (1), Jean Philippe Neau (1), Lucie Guyant Marechal (3), Anne-Laure Fauret (1), Alexis Brice (1), Alexandra Durr (1)

1. Institut du Cerveau, Sorbonne Université, Paris, France

2. Institut du Cerveau, Institut du Cerveau, Paris, France

3. CHU , Hôpitaux de Rouen, Rouen, France

Mots clefs : TBP, SCA, CAG repeat, modificateurs**Résumé :**

Les expansions pathogéniques de motifs « CAG » dans le gène *TBP* sont responsables de l' ataxie spinocérébelleuse de transmission autosomique dominante de type 17 (SCA17). Les patients SCA17 présentent une ataxie cérébelleuse associée à une démence qui peut être au premier plan. Les allèles de *TBP* sont polymorphes et varient entre 25 et 40 répétitions CAA/CAG dans la population générale alors que le seuil pathologique d'une expansion est de 49 répétitions. Dans la large zone regroupant les allèles intermédiaires (41-48 répétitions) qui représente 1 à 2% de la population européenne, la pathogénicité est discutée, notamment du fait de nombreux individus asymptomatiques à un âge avancé. Soit ces allèles intermédiaires ne sont pas pathogènes, soit d'autres facteurs influencent leur pénétrance.

Dans une étude récente nous avons mis en évidence l'importance des variants pathogènes du gène *STUB1* (SCA48), qui de manière similaire à SCA17 se manifestent par une atteinte cognitive dans plus de la moitié des cas (Roux et al Genet Med. 2020 Nov;22(11):1851-1862). Nous avons alors détecté dans 2 familles la co-ségrégation de variants *STUB1* avec des allèles intermédiaires de *TBP*, qui avaient été incriminés initialement. Ceci suggéra que les variants de *STUB1* pouvaient être la cause de la maladie, ou agir de concert avec les expansions intermédiaires de *TBP* pour modifier la pénétrance de la maladie. Afin de répondre à cette question nous avons recherché des mutations du gène *STUB1* dans une cohorte de 22 familles précédemment diagnostiquées SCA17 et séquencé les expansions *TBP* dans une cohorte étendue de patients SCA48 (n=57).

Une large majorité, 79%, des patients *STUB1* présentent des allèles normaux de *TBP* mais 21% des allèles intermédiaires de *TBP*. De manière frappante, la moitié des 22 cas avec des allèles intermédiaires de *TBP* présentent des variants pathogènes de *STUB1*, mettant en cause la pathogénicité des seuls allèles intermédiaires de *TBP* en suggérant un lien avec les variations de *STUB1*.

De plus, l'analyse clinique des patients *STUB1* a permis de montrer une association forte de la présence des allèles intermédiaires de *TBP* avec le risque de développer une démence (OR=1.845 [1.188 ; 3.453], p = 0.0229).

En conclusion, cette étude souligne que l'interprétation des allèles intermédiaires de *TBP* en clinique doit être faite avec beaucoup de précaution car d'autres gènes, en particulier *STUB1*, sont plus probablement en cause. De plus, nos résultats suggèrent que ces allèles intermédiaires de *TBP* agissent en modificateur de la pathologie SCA48, en favorisant l'apparition d'une démence. Le lien fonctionnel entre *STUB1* et *TBP* reste maintenant à élucider.

SF31 : Étude de phase 3 sur le setmélanotide chez des patients ayant un syndrome de Bardet-Biedl : résultats contrôlés par placebo

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jesús Argente (1, 2), Karine Clément (3, 4), Hélène Dollfus (5), Joan C. Han (6), Andrea M. Haqq (7), Gabriel Á. Martos-Moreno (1), Robert S. Mittleman (8), Murray Stewart (8), Matt Webster (8), Jack A. Yanovski (9), Guojun Yuan (8), Robert Haws (10)

1. Département de pédiatrie et d'endocrinologie pédiatrique, Université autonome de Madrid, Hôpital universitaire Niño Jesús, CIBER "Fisiopatología de la obesidad y nutrición" (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Espagne
2. , Institut IMDEA, Madrid, Espagne
3. Assistance publique - Hôpitaux de Paris, Service de nutrition, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Centre de recherche en nutrition humaine, Paris, France
4. INSERM, Unité de recherche NutriOmics, Sorbonne Université, Paris, France
5. CARGO et service de génétique médicale, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Division d'endocrinologie pédiatrique, Service de pédiatrie, Hôpital Mount Sinai, Faculté de médecine Icahn at Mount Sinai, New-York, Etats-Unis
7. Division d'endocrinologie pédiatrique, Université de l'Alberta, Edmonton, Canada
8. , Rhythm Pharmaceuticals, Boston, Etats-Unis
9. Institut américain de santé pédiatrique et de développement humain Eunice Kennedy Shriver, Instituts américains de la Santé, Bethesda, Etats-Unis
10. , Institut de recherche Marshfield Clinic, Marshfield, Etats-Unis

Mots clefs : Syndrome de Bardet-Biedl, hyperphagie, setmélanotide

Résumé :

Introduction et but de l'étude : cette étude de phase 3 a été menée chez 38 participants souffrant d'obésité : 32 ayant un syndrome de Bardet-Biedl (SBB) et 6 un syndrome d'Alström (SA). Chez les patients SBB, le setmélanotide était associé à une réduction significative du poids et de la faim à la semaine 52 (critère d'évaluation principal).

Matériel et méthodes : dans cette étude (NCT03746522), les patients SBB ou SA ont été randomisés au setmélanotide ou au placebo pendant 14 semaines. L'obésité était définie par un poids > 97^e percentile chez les enfants de 6 à 15 ans et un IMC ≥ 30 kg/m² chez les enfants de ≥ 16 ans. Le poids, la faim et les événements indésirables (EI) ont été évalués.

Résultats et analyse statistique : 32 participants SBB ont été inclus, dont 29 de ≥ 12 ans. Dans le groupe traité par setmélanotide, on a observé entre l'inclusion et la semaine 14 : une réduction significative du poids moyen de -4 kg correspondant à une variation moyenne de -3,2 % et une diminution moyenne du score de faim de -34,8 %. Chez tous les participants, l'EI le plus fréquent était l'érythème au point d'injection (setmélanotide, 42,1 % ; placebo, 36,8 %). Les EI étaient similaires entre les groupes de traitement sauf pour l'hyperpigmentation retrouvée chez 11 (57,9 %) patients traités par setmélanotide, versus 0 patient sous placebo.

Conclusion : les patients SBB traités par setmélanotide ont significativement réduit leur poids et leur score de faim par rapport au groupe placebo : respectivement -4 kg vs -0,2 kg et -34,8 % vs -14,5 %. Le setmélanotide pourrait être un traitement prometteur contre l'obésité et la faim chez les patients atteints d'un SBB.

SF32 : Explication d'une surdité syndromique par une anomalie chromosomique équilibrée de novo impactant un élément régulateur de NR2F1 identifiée par séquençage du génome entier sur AURAGEN

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marjolaine Willems (1), Julien Thevenon (2), Vincent Gatinois (3), Luke Mansard (4), Jacques PUECHBERTY (5), Anne-Françoise Roux (6), Fanny Merklen (7), Michel Mondain (7), Mohamed Akkari (7), Lylou Casteil (7), Nicolas Leboucq (8), Damien Sanlaville (9), Virginie BERNARD (10), Renaud Touraine (11)

1. département de Génétique Médicale, Service de Génétique Médicale, hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
2. Département de Génétique Médicale, CHU de Grenoble, Grenoble, France
3. Laboratoire de Cytogénétique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, Montpellier, France
4. Laboratoire de Cytogénétique, Laboratoire de biologie moléculaire surdité IURC, CHU de Montpellier, Montpellier, France
5. Service de Génétique Médicale, hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, Montpellier, France
6. Laboratoire de biologie moléculaire IURC, surdité, CHU de Montpellier, Montpellier, France
7. Service d'Oto-Rhino-Laryngologie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU de Montpellier, Montpellier, France
8. Service de Radiologie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU de Montpellier, Montpellier, France
9. Hospices Civils de Lyon Groupement Hospitalier Est 59 Bd Pinel 69677 BRON CEDEX, CHU de Lyon, Lyon, France
10. Plateforme AURAGEN, Service de Génétique, CHU de Grenoble, Grenoble, France
11. Service de Génétique Médicale, CHU-Hôpital Nord de Saint Etienne, Sainte Etienne, France

Mots clefs : surdité, translocation, élément régulateur, NR2F1, WGS, AURAGEN

Résumé :

Nous rapportons les résultats de l'analyse du génome entier sur la plateforme AURAGEN, indiquée pour un cas sporadique de surdité syndromique bilatérale associée à une hypoplasie cochléaire, révélant une translocation équilibrée de novo interrompant un élément régulateur d'intérêt.

Chez cet enfant, l'échographie du 2^e trimestre révélait une suspicion de CIV minime. Il est né eutrophe à terme. L'examen cardiologique a retrouvé une petite CIA et trois minimes CIV musculaires de fermeture spontanée. Les oto-émissions acoustiques étaient négatives, les PEA ont confirmé une surdité profonde d'un côté et sévère de l'autre nécessitant un appareillage bilatéral dès l'âge de 3 mois. La recherche de CMV était négative. Le développement psychomoteur et la croissance sont normaux, avec bon développement du langage. Il présente quelques particularités morphologiques non héritées avec oreilles décollées, clinodactylie bilatérale des 5^e doigts, chevauchement des 2^{ème} sur les 3^{ème} orteils. L'IRM cérébrale a révélé une hypoplasie des deux cochlées avec mauvaise visualisation du modulus. La CGH array n'a pas identifié d'anomalie.

L'analyse du génome entier a révélé la présence d'une translocation équilibre t(5;18)(q15;q21.1) de novo, confirmée par caryotype et FISH. Le point de cassure est localisé dans le gène *MCTP1*, 1Mb en aval du gène *NR2F1*, à la base 94804165 (hg38). Le point de cassure identifié chez notre patient survient dans l'intron 17 de *MCTP1*. Les données bioinformatiques suggèrent la présence d'un domaine d'association topologique à proximité du point de cassure identifié.

En 2010, le premier patient rapporté avec une anomalie de *NR2F1* était porteur d'une inversion paracentrique identifiée dans le bilan d'une surdité syndromique. Depuis, les variations de la séquence codante de ce gène sont connues comme responsables du syndrome de Bosch-Boonstra-Schaaf, où environ 20 à 40% des patients présentent une surdité.

Deux lignées murines naturelles permettent d'explorer les élément régulateurs introniques à distance de *NR2F1* et présentent notamment des malformations cochléaires. Le modèle murin spontané de surdité deaf wanderer présente une délétion des exons 11 à 15 de *Mctp1*, localisé 1.4 Mb en amont de *Nr2f1*. Cette délétion engendre une diminution de l'expression de *Nr2f1*, spécifiquement dans la cochlée embryonnaire. Les altérations morphologiques de l'oreille interne étaient similaires à celles observées chez les souris mutées *Nr2f1*.

Des études complémentaires semblent requises pour déterminer avec certitude le mécanisme moléculaire de cette variation candidate au diagnostic. Ce cas illustre l'intérêt de réaliser l'analyse du génome entier en première intention devant une pathologie malformative syndromique, qui permet d'identifier en une seule analyse une translocation équilibrée et de préciser ses points de cassure, pouvant révéler des gènes ou éléments régulateurs d'intérêt.

SF33 : Identification de variants génétiques rares par analyse d'exome impliqués dans les infections invasives à pneumocoque en pédiatrie.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Morgane Gélén (1, 2), Sophie Limou (2, 3), Pierre-Antoine Gourraud (2, 4), Olivia Rousseau (2), Axelle Durand (2), Fleur Lorton (1), Christèle Gras-Leguen (1), Elise Launay (1), Nicolas Vince (2)

1. Pédiatrie, CHU de Nantes, Nantes, France
2. CRTI UMR 1064, Université de Nantes, Nantes, France
3. , Ecole centrale de Nantes, Nantes, France
4. , CHU de Nantes, Nantes, France

Mots clefs : Exome, invasive pneumococcal disease, rare variants

Résumé :

Invasive pneumococcal diseases (IPDs) are still severe diseases in the pediatric population, despite major progress in vaccination and therapeutics. Apart from the pathogen virulence factors, host individual characteristics, including host genetic factors, are implicated in the susceptibility and severity to these diseases. Further understanding of the molecular factors involved in the development of these severe infections could lead to better treatment, prevention, and thus better outcome. Previous studies identified several candidate genes for IPDs, however, mostly because of methodological shortcomings, these results are yet to be confirmed. Our study aimed to identify rare coding genetic variants implicated in the development of IPDs through a large-scale genetic strategy using whole-exome sequencing (WES) of 32 children admitted in the pediatric intensive care unit for IPD.

Contrary to most previous studies related to IPDs, we chose an untargeted approach to identify novel variants. We developed a bioinformatic analysis pipeline to identify rare, non-synonymous and possibly pathogenic variants implicated in IPD. The pipeline was designed to identify genetic variants, store their Minor Allele Frequency (MAF), and determine possible pathogenicity with 4 tools: VEP, ANNOVAR, InterVar and CADD. Furthermore, we compared the number of variants observed in our 32 patients to an unrelated control population (n=69) to validate our pipeline and discoveries.

We identified 86 rare variants at heterozygous state in 18 different genes, including 7 genes previously associated with immunological functions, inflammation, or infectious diseases. The control population presented significantly fewer variants ($p=7.6 \times 10^{-16}$) in fewer genes ($p=5.5 \times 10^{-16}$): a median of 6.5 variants in 4.2 genes/control vs. 14.9 variants in 10.5 genes/patients in the IPD population.

We built a predictive model based on the identified variants present in each individual of the 18 genes. We used a stepwise regression to further select genes which better predicted the status IPD vs. control. The best predictive model included 7 genes, the ROC curve showed an AUC of 0.999. These 7 genes were *MYO5B*, *PABPC1*, *NBPF26*, *PCDHB4*, *SPATA31A3*, *CFTR*, and *AHNAK2*.

Our results revealed multiple heterozygous variants in a restricted set of genes for each patient presenting an extreme phenotype of pneumococcal disease, emphasizing the likely polygenicity of IPD risk. In conclusion, these first results suggest an unprecedented immune deficiency involving the association of several rare mutations in immune-related genes. These results may be used to predict the individual risk of children to present IPDs. We will pursue our efforts in characterizing this risk by reproducing our findings with other populations of children with IPDs.

Pièce jointe : AdG2022_IPD_280921_Final.pdf

SF34 : TTC12, un gène de dyskinésie ciliaire primitive révèle différents modes d'assemblage des bras de dynéines axonémaux entre cils mobiles et flagelles

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lucie THOMAS (1), Khaled BOUHOUCHE (2), Marjorie WHITFIELD (3), Guillaume THOUVENIN (4), André COSTE (5), Bruno LOUIS (6), Claire SZYMANSKI (7), Emilie BEQUIGNON (8, 9), Jean-François PAPON (10, 11), Manon CASTELLI (2), Michel LEMULLOIS (2), Xavier DHALLUIN (12), Valérie DROUIN-GARRAUD (13), Guy MONTANTIN (14), Sylvie TISSIER (14), Philippe DUQUESNOY (1), Bruno COPIN (14), Florence DASTOT (14), Sandrine COUVET (15), Anne Laure BARBOTIN (16), Catherine FAUCON (17), Isabelle HONORE (18), Bernard MAITRE (19), Nicole BEYDON (20), Aline TAMALET (20), Nathalie RIVES (21), France KOLL (22), Estelle ESCUDIER (14, 1), Anne-Marie TASSIN (2), Aminata TOURE (23), Valérie MITCHELL (24), Serge AMSELEM (25, 1), Marie LEGENDRE (14, 1)

1. Sorbonne Université, INSERM U933, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France
2. CEA, CNRS, Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, Institut for Integrative Biology of hte Cell (I2BC), Gif sur Yvette, France
3. IAB, INSERM U1209, CNRS UMR5309, Université Grenoble Alpes, Faculté de Médecine et de Pharmacie - LA TRONCHE, La Tronche, France
4. Unité d'exploration fonctionnelle Respiratoire - Centre national de référence des maladies respiratoires rares, APHP, Hôpital Trousseau, PARIS, France
5. Service ORL et Chirurgie cervicofaciale, APHP - Faculté de Médecine, Université Paris Est, INSERM U955, Hôpital Henri Mondor, CHIC, CRETEIL, France
6. Faculté de Médecine, Université Paris Est, INSERM U955, Hôpital Henri Mondor, CRETEIL, France
7. Service ORL et Chirurgie cervicofaciale, CHU LILLES, Hopital Huriez, Lilles, LILLES, France
8. Université Paris-Est, Faculté de Médecine, INSERM U955, CNRS ERL7240, Hôpital Henri Mondor et Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Creteil, France
9. Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale, Hôpital Henri Mondor et Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Creteil, France
10. Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale (AP-HP), Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France
11. Université Paris-Est, Faculté de Médecine, INSERM U955, CNRS ERL7240, Hôpital Henri Mondor, Creteil, France
12. Service de Pneumologie, oncologie thoracique et endoscopie respiratoire, CHU Lilles, Hôpital Calmette, Lilles, LILLES, France
13. Service de Génétique Médicale, CHU Rouen, Hôpital Charles Nicolle, Rouen, ROUEN, France
14. Département de Génétique Médicale (AP-HP), Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France
15. Sorbonne Université, INSERM U933, Hôpital Armand Trousseau, Paris, PARIS, France
16. CHU Lille, Institut de Biologie de la Reproduction-Spermiologie-Cecos, EA4308: Gametogenesis and Gamete Quality, Université de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France
17. Service d'Anatomopathologie, Laboratoire de microscopie électronique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Paris, France
18. Service de Pneumologie et oncologie thoracique, APHP, Hôpital Cochin, paris, France
19. Service de Pneumologie, Hôpital Henri Mondor, CHIC, CRETEIL, France
20. Unité d'exploration fonctionnelle Respiratoire - Centre national de référence des maladies respiratoires rares, APHP, Hôpital Armand Trousseau, Paris, PARIS, France
21. Department of Reproductive Biology, Université de Normandie, EA4308, Hôpital Rouen, ROUEN, France
22. CEA, CNRS, Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, Institut for Integrative Biology of hte Cell (I2BC), PARIS, France
23. IAB, INSERM U1209, CNRS UMR5309, Université Grenoble Alpes, Faculté de Médecine et de Pharmacie - LA TRONCHE, LA TRONCHE, France
24. CHU Lille, Institut de Biologie de la Reproduction-Spermiologie-Cecos, EA4308: Gametogenesis and Gamete Quality, Université de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France
25. Département de Génétique Médicale (AP-HP), Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France

Mots clefs : TTC12, dyskinésie ciliaire primitive, assemblage, CRISPR-Cas9, dynéine, cil, flagelle

Résumé :

Contexte

Les cils mobiles respiratoires et les flagelles des spermatozoïdes partagent une structure axonémale conservée au cours de l'évolution. Les défauts de structure et/ou de fonction de cet axonème sont responsables des dyskinésies ciliaires primitives (DCP), maladies génétiques de transmission essentiellement récessive se manifestant par des infections respiratoires chroniques dues à un défaut d'épuration mucociliaire (cils respiratoires), associées à une infertilité masculine (flagelle des spermatozoïdes) et/ou féminine (cils tubaires), plus rarement à une hydrocéphalie (cils épendymaires) et chez la moitié des patients, à un défaut de latéralisation (cil nodal).

Les DCP sont très hétérogènes génétiquement, reflétant la complexité du fonctionnement des cils et des flagelles. Les gènes impliqués peuvent coder des protéines de structure axonémale ou des protéines cytoplasmiques assemblant les composants axonémaux avant leur transport vers le cil.

A ce jour, les mutations des gènes de DCP codant des protéines d'assemblage se traduisent par une absence des bras de dynéine externes (BDE) et internes (BDI), complexes protéiques axonémaux porteurs d'une activité ATPasique

indispensable au battement ciliaire et flagellaire.

Résultats

Nous avons identifié 4 mutations bi-alléliques dans le gène *TTC12*, codant une protéine cytoplasmique, dans 4 familles indépendantes au sein desquelles les individus atteints présentaient un phénotype de DCP particulier. En effet, l'absence des BDE et des BDI dans le flagelle des spermatozoïdes contrastait avec la simple absence des BDI observée par microscopie électronique dans les cellules épithéliales nasales des patients.

Cette absence isolée de BDI a été confirmée dans un modèle de culture primaire de cellules nasales humaines en interface air-liquide invalidées pour *TTC12* via CRISPR-Cas9. Des analyses par immunofluorescence nous ont également permis de mettre en évidence dans ce modèle et chez les patients, que le défaut des BDI des cils respiratoires était restreint à certains sous-type de BDI, différents des sous-types de BDI impliqués dans le flagelle des spermatozoïdes.

Par ailleurs, nous avons montré que la déplétion de *TTC12* dans *Paramecium tetraurelia*, protiste modèle pour l'étude des cils mobiles, reproduisait le phénotype du flagelle des spermatozoïdes (absence des BDE et BDI).

Conclusion

Cette étude, qui a permis d'identifier *TTC12* comme gène responsable de DCP codant pour un nouvel acteur dans l'assemblage cytoplasmique des bras de dynéines, révèle l'existence de mécanismes d'assemblage différents entre cils mobiles et flagelles chez l'homme.

Le développement du modèle de cellules épithéliales nasales humaines différenciées *in vitro* en cellules ciliées après une invalidation de gène par CRISPR-Cas9, ouvre de nouvelles perspectives pour l'étude des protéines impliquées dans la ciliogenèse et de la physiopathologie des maladies touchant l'épithélium respiratoire.

SF35 : Retard de consolidation et pseudarthrose après fracture mandibulaire non stabilisée dans le modèle d'hypochondroplasie, *Fgfr3*^{N534K/+}

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anne Morice (1), Lea Loisy (2), Laurence Legeai Mallet (2)

1. , , Paris, France

2. U1163 Inserm, Institut Imagine Paris , Paris, France

Résumé :

L'hypochondroplasie (HCH) est une forme de chondrodysplasie, liée à des mutations gain-de-fonction dans le gène Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (*FGFR3*). Les patients HCH présentent un nanisme rhizomélisque de sévérité modérée, avec anomalies morphologiques craniofaciales de sévérité variable (rétrusion maxillaire, prognathisme, macrocranie).

Notre équipe a généré le premier modèle murin d'*Hch* (*Fgfr3*^{N534K/+}) exprimant la mutation faux-sens la plus fréquente, pAsn540Lys localisée dans le domaine kinase I de la protéine. Ce modèle *Hch* reproduit les caractéristiques phénotypiques de la pathologie humaine, liées à des perturbations dans les mécanismes d'ossification endochondrale et membranaire. Nous avons montré que les structures du cartilage et de l'os des squelettes axial et appendiculaire sont altérées par le gène muté, en revanche l'impact de la mutation activatrice *FGFR3* sur la réparation osseuse est à ce jour inconnu.

L'objectif de notre projet fut d'analyser la réparation osseuse après fracture mandibulaire non stabilisée chez les souris *Fgfr3*^{N534K/+} et contrôles à l'âge de 6 semaines. Des analyses morphométriques à partir de microscanners ont été réalisées à différents stades après fracture (J10, J14, J21 et J28, ce dernier stade correspondant au délai normal d'une réparation complète). Nous avons observé que le Bone Volume/Total Volume (BV/TV) était diminué significativement de J10 (-10.17% ± 5.04, $p < 0.05$) à J28 (-4.9% ± 1.64; $p < 0.01$) chez les souris *Hch* comparées aux contrôles. Les analyses histomorphométriques ont confirmé l'implication du processus de réparation endochondrale dans ce modèle de fracture non stabilisée mandibulaire. Au stade J14 post fracture, l'aire chondrocytaire hypertrophique était fortement diminuée (-83,87 ± 17,17 (% de l'aire chondrocytaire totale Collagène II positive); $p < 0,001$) au sein des cals de réparation chez les souris *Hch* comparées aux contrôles. De façon surprenante, nous avons observé au stade J28, que la consolidation osseuse était complète chez tous les contrôles, alors que chez les souris *Hch*, un retard de consolidation était toujours observé. Un grand nombre de souris *Hch* (60%) présentaient une pseudarthrose au sein des zones de réparation. Nous avons observé une persistance de cartilage chez 30 % de ces animaux avec une expression importante de *Fgfr3* à la fois dans les plages de pseudarthrose et le cartilage.

Cette analyse de la réparation osseuse dans le modèle *Hch* montre la présence d'un retard important de réparation et démontre que le gène *FGFR3* régule la formation osseuse dans un contexte traumatique. Ces données sont majeures pour les patients porteurs de mutations *FGFR3* et apportent un éclairage nouveau dans le cadre de la prise en charge en chirurgie maxillo-faciale avec pour exemple les ostéotomies, distractions ostéogéniques et la traumatologie osseuse.

SF36 : La microcorie congénitale : une maladie rare modèle pour l'étude du développement oculaire et du glaucome**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Clémentine Angée (1), Elisa Erjavec (1), Brigitte Nedelec (1), Pierre David (2), Sylvie Gerber (1), Sylvain Crippa (3), Bruno Passet (4), Jean-Luc Vilotte (4), Nicolas Chassaing (5), Corrine Kostic (3), Patrick Calvas (5), Josseline Kaplan (1), Jean-Michel Rozet (1), Lucas Fares-Taie (1)

1. Laboratoire de Génétique Ophtalmologique (LGO), Institut Imagine, Paris, France
2. Plateforme de Transgénése, Institut Imagine, Paris, France
3. Faculté de Biologie et Médecine, Hôpital ophtalmique Jules Gonin, Lausanne, Suisse
4. Animal Models for the Differentiation of Tissues (MoDiT), INRA-AgroParisTech, Jouy-en-Josas, France
5. Service de Génétique Clinique, Hôpital Purpan, Toulouse, France

Mots clefs : Régulation de gènes, Développement, Edition du génome/CRISPR, Modèle murin**Résumé :**

L'iris et le corps ciliaire sont des tissus continus dotés de deux fonctions. La première est de moduler l'intensité de lumière qui passe au travers de la pupille dont le diamètre est contrôlé les muscles sphincter et dilatateur. La seconde est d'assurer le drainage de l'humeur aqueuse qui, produite par l'épithélium postérieur du corps ciliaire, s'écoule entre l'iris et le cristallin, à travers la pupille jusqu'à la partie antérieure de l'iris, au niveau de l'angle irido-cornéen, où elle est drainée. Une résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse peut provoquer une augmentation de la tension oculaire et un glaucome.

La microcorie congénitale est une malformation dominante autosomique de l'iris qui affecte ces deux fonctions. Elle se caractérise par une absence partielle ou totale de muscle dilatateur. Une implantation haute de la racine de l'iris dans l'angle irido-cornéen est rapportée dans la quasi-totalité des cas. Bien que sans conséquence sur l'ouverture de l'angle, cette anomalie est incriminée pour rendre compte du glaucome juvénile diagnostiqué chez 30% des malades. Enfin, il est à noter qu'une myopie axiale forte est associée dans 80% des cas.

Précédemment, nous avons montré que la maladie est due à des délétions submicroscopiques de la région 13q32.1. Ici, nous rapportons l'étude d'un modèle murin porteur de la délétion minimale, que nous avons généré et qui révèle l'existence de mécanismes complexes de dérégulation tridimensionnelle de l'expression d'un facteur de transcription, *Sox21*. Nous montrons que la délétion critique de la région MCOR est responsable d'une expression ectopique constitutive de *Sox21* dans l'épithélium postérieur de l'iris et du corps ciliaire. Nous montrons aussi que *Sox21* se lie à l'intron 1 du gène *Tgfb2*, provoquant une augmentation de l'expression du gène dans l'iris et le corps ciliaire et l'accumulation de la protéine dans l'humeur aqueuse. Enfin, nous montrons que si la délétion minimale dans des lignées tumorales iriennes humaines est sans conséquence sur l'expression de *SOX21*, dans les cellules de l'épithélium postérieur de l'iris humain en culture celle-ci provoque l'expression ectopique du gène.

Ces observations suggèrent que la microcorie congénitale est une maladie complexe due à une dérégulation de la voie de signalisation TGFB2 impliquant SOX21. L'augmentation de l'expression de TGFB2 dans l'iris et le corps ciliaire, et l'accumulation de son produit dans l'humeur aqueuse, peuvent expliquer i) le défaut de développement du muscle dilatateur qui se développe dans l'épithélium antérieur par un effet paracrine, ii) la survenue d'un glaucome ; l'accumulation de TGFB2 dans l'humeur aqueuse est un facteur reconnu de prédisposition au glaucome primitif à angle et enfin iii) la myopie axiale, de nombreuses études mettant en relation TGFB2 et la

croissance axiale de l'œil. Enfin, nos travaux ouvrent des perspectives thérapeutiques inattendues pour lutter contre les glaucomes en ciblant TGFB2 et/ou SOX21.

Pièce jointe : Assises_2022_MCOR.docx

SS001 : Caractérisation des organoïdes cérébraux KO MED13L

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

JAMAL GHOU MID (1, 2), Ryan ZIFFRA (3), Marie Balerdi (2), Dianne Laboy Cintron (3), Jerome Sige (2), Nadav Ahituv (3)

1. Clinique de Génétique Guy Fontaine, CHU Lille, LILLE, France
2. ULR7364 RADEME, Université de Lille, Lille, France
3. Dept. of Bioengineering and Therapeutic Sci., UCSF, San Francisco, Etats-Unis

Mots clefs : organoïdes cérébraux, MED13L, déficience intellectuelle, éléments régulateurs, régulation génique

Résumé :

Le Mediator est un grand complexe corégulateur conservé de la levure à l'homme. Il joue un rôle crucial dans l'assemblage du complexe de pré-initiation de la transcription, en prenant part au recrutement de l'ARN polymérase II. Il s'est révélé être l'un des coordinateurs principaux du développement et de la détermination du lignage cellulaire grâce à des interactions avec divers facteurs de transcription et régulateurs épigénétiques.

Le Mediator est organisé en quatre modules, à savoir la queue, le milieu, la tête et le module kinase. Chez les vertébrés, le module kinase comprend quatre protéines : CDK8, CCNC, MED12 et MED13, ou leurs paralogues respectifs : CDK19, MED12L, et MED13L. Le module kinase présente des interactions et des fonctions spécifiques par rapport aux autres composants du complexe Mediator. Des variants rares des gènes codant les sous-unités de ce module ont été associés à des troubles du neurodéveloppement chez l'humain.

Ainsi, des variants de MED13L ont été identifiés chez des patients présentant une déficience intellectuelle modérée à sévère. Nous avons développé un modèle d'organoïdes cérébraux MED13L-KO à partir de hiPSc (human Induced Pluripotent cells). Nous avons caractérisé les organoïdes MED13L KO et sauvages par une analyse de l'expression des gènes et de l'accessibilité de la chromatine au niveau de chaque cellule (single-cell RNA-seq et single cell ATAC-seq).

Nous avons identifié des différences dès les premières étapes du développement, notamment le diamètre des organoïdes et l'expansion des bourgeons neuroépithéliaux. L'analyse transcriptomique unicellulaire a montré, dans les organoïdes sauvages, le développement de neurones corticaux matures des couches supérieures et profondes (BCL11B, SATB2), de neurones glutamatergiques et GABAergiques avec des synapses apparemment fonctionnelles (GRIA1, GRIA2, GRIN2B, GABRB3). Dans les organoïdes MED13L KO, l'analyse de l'expression génétique a révélé que l'inactivation de MED13L a conduit à un engagement rétinien, avec une expression de marqueurs rétiens (RAX, VSX2) et des photorécepteurs (USH2A). La combinaison des données d'accessibilité à la chromatine des cellules uniques a permis d'identifier des loci de co-accessibilité, reliant les éléments régulateurs à leurs gènes cibles putatifs. Comparativement aux sauvages, nous avons trouvé dans les organoïdes MED13L KO un plus grand nombre d'éléments régulateurs accessibles conduisant à une expression élevée de gènes critiques pour le développement de la rétine, y compris PAX6 et OTX2. Sur la base de ces données, MED13L est probablement critique dans le contrôle négatif des gènes précoces induisant une destinée rétinienne. Ce mécanisme est susceptible d'être critique pour permettre un engagement cortical correct des neurones en développement.

SS002 : Etude in vitro des bases génétiques des anomalies cérébrales liées à une déficience en Sonic Hedgehog

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Veranika Panasenikava (1), Farah Diab (1), Helene Guyodo (1), Christèle Dubourg (1, 2), Sylvie Odent (1, 3), Marie De Tayrac (1, 2), Erwan Watrin (1), Valérie Dupé (1)

1. Equipe de Valérie DUPE, Université de Rennes 1, CNRS, Institut Génétique & Développement de Rennes, UMR 6290, Rennes, France
2. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU, Rennes, France, Rennes, France
3. Service de Génétique Clinique, CHU, Rennes, France, Rennes, France

Mots clefs : sonic-hedgehog, SHH, holoprosencéphalie, cerveau, génétique, organoïde, neuroectoderme, cyclopamine, cellules-souches, neurodéveloppement, développement, iPSC, différenciation

Résumé :

L'holoprosencéphalie (HPE) est une pathologie du développement cérébral embryonnaire précoce causée principalement par un dysfonctionnement de la voie de signalisation **Sonic Hedgehog (SHH)** chez l'Homme. En accord avec le rôle essentiel de la voie SHH dans la formation et la mise en place des tissus de la ligne médiane antérieure, les variants génétiques délétères causatifs de l'HPE affectent des acteurs de la voie de signalisation SHH. Il est à noter que l'accumulation de variants (oligogénisme) à effets hypomorphes sur l'activité de SHH est largement impliquée dans l'étiologie de l'HPE. A ce jour, et malgré l'implication de 16 à 18 gènes, près de **70 %** des patients atteints d'HPE demeurent sans diagnostic moléculaire. Notre objectif principal est d'améliorer l'efficacité de ce diagnostic moléculaire ainsi que la compréhension de la physiopathologie de l'HPE.

Afin de modéliser l'HPE et les premières étapes du développement cérébral, nous tirons parti de la capacité des **cellules souches pluripotentes induites (iPSCs)** humaines à se différencier en tissu neuroectodermique, i.e., le tissu primordial du cerveau embryonnaire. Ainsi, nous avons établi au laboratoire la différenciation des iPSCs en neuroectoderme (NE), tissu qui par défaut adopte une identité dorsale (dNE, caractérisé par l'expression des marqueurs dorsaux correspondant). SHH agissant *in vivo* sur un neuroectoderme ventral, nous avons ensuite orienté cette différenciation neuroectodermique vers un tissu neuroectodermique ventralisé (vNE, caractérisé par l'expression des marqueurs ventraux) en traitant le vNE à l'aide de molécules SHH. Cette approche nous a permis d'établir un modèle *in vitro* récapitulant les propriétés du tissu embryonnaire affecté dans l'HPE.

Par la suite, et afin de déterminer la sensibilité de ce modèle aux perturbations de la voie SHH, et donc sa pertinence pour nos études, nous avons étudié l'impact de la déficience graduelle en SHH dans le vNE en utilisant la Cyclopamine (inhibiteur de la voie SHH). Nous avons ainsi observé que l'inhibition pharmacologique de la voie SHH entraîne une diminution de la population de cellules présentant l'expression des marqueurs ventraux et l'apparition de cellules exprimant les marqueurs dorsaux, et ce de manière dose-dépendante. Ce résultat indique que la Cyclopamine est un inhibiteur efficace de la différenciation ventrale de neuroectoderme dépendant de la voie SHH, et établit l'intérêt de ce modèle cellulaire pour l'étude des causes et conséquences moléculaires de l'HPE.

Nous utiliserons ce système expérimental pour l'établissement de signatures transcriptomiques caractéristiques de l'HPE afin d'établir une nouvelle méthode de diagnostic moléculaire indépendante du diagnostic génétique. Ce système expérimental sera également utilisé dans des études fonctionnelles afin de disséquer les mécanismes physiopathologiques de l'HPE.

SS003 : Le diagnostic génétique moléculaire des formes rares d'épilepsie : évaluation du rendement diagnostique du séquençage à haut débit d'un panel de gènes impliqués dans les épilepsies monogéniques, et conséquences pratiques d'un tel diagnostic.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pauline Monin (1), Audrey Labalme (1), Nicolas Chatron (1, 2), Carole Goujon (1), Hélène Guilbert (1), Marie Luino (1), Pierre-Antoine Rollat-Farnier (1), Claire Bardel (1), Thomas Simonet (1), Dorothée Ville (3), Eleni Panagiotakaki (4), Julitta De Regnauld De Bellescize (4), Alexis Arzimanoglou (4), Vincent Des Portes De La Fosse (3), Marianne Till (1), Damien Sanlaville (1, 2), Gaetan Lesca (1, 2)

1. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Bron, France
2. Institut Neuromyogène, CNRS UMR 5310 - INSERM U1217, Université Claude Bernard, Lyon 1, Lyon, France
3. Service de neurologie pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, France
4. Service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, France

Mots clefs : épilepsies monogéniques, panel, séquençage haut débit

Résumé :

Introduction : Les épilepsies constituent un groupe de pathologies fréquentes : elles concernent environ 1% de la population, essentiellement pédiatrique. La part génétique des épilepsies s'élève à près de 80%, dont la majorité sont d'origine polygénique. Les évolutions récentes des technologies de séquençage des génomes ont permis d'identifier un grand nombre de gènes impliqués dans les épilepsies monogéniques.

Objectif : L'objectif de ce travail était, d'une part, de déterminer l'apport diagnostique du panel PAGEM (PAnel des Gènes d'Epilepsies Monogéniques), chez des patients pour lesquels un diagnostic d'épilepsie mendélienne était suspecté, et, d'autre part, d'étudier les conséquences pratiques d'un tel diagnostic.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude clinique rétrospective, après séquençage à haut débit d'un panel de 115 gènes impliqués dans les épilepsies mendéliennes, chez des patients aux phénotypes électro-cliniques recueillis de façon précise, et recrutés à l'échelle nationale. Il s'agissait de cas familiaux ou sporadiques.

Résultats : Dans notre cohorte de 558 patients issus de 50 centres français, le rendement diagnostique global s'élevait à 32,3% (180/558). Nous avons identifié un total de 186 variants diagnostiques, dont 10 CNVs (8 délétions et 2 duplications), et 4 variants en mosaïque, dans 58 gènes différents. Les gènes les plus fréquemment impliqués étaient *KCNQ2*, *GRIN2A*, *SCN1A*, *ATP1A3*, *KCNT1* et *PRRT2*. La majorité des variants identifiés étaient *de novo* (72/104). Les épilepsies précoces conduisaient à un taux diagnostique significativement plus élevé, avec un rendement diagnostique atteignant 41,4% chez les patients ayant débuté leurs épilepsies avant l'âge de 3 mois (63/152). Le rendement diagnostique était particulièrement élevé pour les encéphalopathies épileptiques, dont les encéphalopathies avec POCs, et pour les syndromes de Doose et de Dravet. Cinq démarches de diagnostic prénatal ont été menées dans notre centre suite à ces diagnostics moléculaires, et plusieurs patients ont bénéficié d'adaptations thérapeutiques efficaces.

Conclusions : L'approche ciblée par panel de gènes constitue un excellent outil diagnostique pour les épileptologues, et la caractérisation génétique des patients épileptiques joue un rôle essentiel pour la formulation d'un conseil génétique et l'adaptation de la prise en charge thérapeutique. A l'ère de cette

médecine personnalisée, les techniques d'analyses pangénomiques sont néanmoins en passe de remplacer les approches ciblées par panel de gènes du fait d'un rapport coût/diagnostic qui devient meilleur.

Pièce jointe : abstract_AGHM2022_pathologies_du_neurodev._PAGEM_PaulineMONIN.docx

SS004 : Identification de variations non-codantes du gène NIPBL responsables du syndrome de Cornelia de Lange

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Juliette Coursimault (1), Kévin Cassinari (2), Alice Goldenberg (3), Pascale Saugier-Weber (3), François Lecoquierre (3), Gabriella Vera (3), Nathalie Drouot (3), Anne-claire Richard (3), Marion Rolain (3), Myriam Vezain (3), Céline Derambure (3), Olivier Quenez (3), Sophie Coutant (3), Jamal Ghomid (4), Mélanie Rama (4), Thomas Smol (4), Marine Legendre (5), Patricia Fergelot (5), Didier Lacombe (5), Anaïs Philippe (6), Laëtizia Lambert (7), Elise Schaefer (6), Elise Brischoux-Boucher (8), Lionel Van Maldergem (8), Myriam Bronner (7), Jean-François Deleuze (9), Robert Olaso (10), Anne Boland (9), Anne Rovelet-Lecrux (3), Magalie Lecourtois (3), Gael Nicolas (3)

1. Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, CHU Rouen, Department of Genetics and reference center for developmental disorders, FHU G4 Génomique, F-76000 Rouen, France, CHU de Rouen, Rouen, France
2. Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, CHU Rouen, Department of Genetics and reference center for developmental disorders, FHU G4 Génomique, F-76000 Rouen, France, Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, CHU Rouen, Department of Genetics and reference center for developmental disorders, FHU G4 Génomique, F-76000 Rouen, France, rouen, France
3. Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, CHU Rouen, Department of Genetics and reference center for developmental disorders, FHU G4 Génomique, F-76000 Rouen, France, Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, CHU Rouen, Department of Genetics and reference center for developmental disorders, FHU G4 Génomique, F-76000 Rouen, France, Rouen, France
4. Institut de Génétique médicale, Clinique Guy de Fontaine, Jeanne de Flandre, Lille, Institut de Génétique médicale, Clinique Guy de Fontaine, Jeanne de Flandre, Lille, Lille, France
5. INSERM U1211, Université de Bordeaux ; Génétique Médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, INSERM U1211, Université de Bordeaux ; Génétique Médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, Bordeaux, France
6. Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France, Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France, Strasbourg, France
7. Unité de Génétique, CHRU Nancy, Nancy, France
8. Unité de Génétique, CHU de Besançon, Besançon, France
9. Université Paris-Saclay, CEA, Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), 91057, Evry, France, Université Paris-Saclay, CEA, Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), 91057, Evry, France, Evry, France
10. Université Paris-Saclay, CEA, Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), 91057, Evry, France, Université Paris-Saclay, CEA, Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), 91057, Evry, France, paris, France

Mots clefs : Cornelia de Lange syndrome, NIPBL, Trouble du neurodéveloppement, Séquençage nouvelle génération, Variations non codantes, Séquence non codante, Whole Genome Sequencing, 5'UTR, RNA Seq

Résumé :

Le syndrome de Cornelia de Lange (CdLS) associe retard de développement et/ou déficience intellectuelle, retard de croissance, microcéphalie, troubles alimentaires, anomalies des membres et dysmorphie. Cinq gènes principaux sont impliqués, codant pour des protéines du complexe cohésine. Le gène majeur est *NIPBL*, responsable de 70% des diagnostics et dont les variations pathogènes entraînent une perte de fonction. La stratégie d'exploration des patients avec suspicion de CdLS se fait classiquement par analyse d'un panel de 22 gènes, 40% des cas restant sans diagnostic moléculaire après analyse. Nous avons évalué l'hypothèse de variations non-codantes non détectées par les stratégies de routine chez ces patients non résolus.

Nous avons procédé en 2 étapes : (1) réannotation des variations non codantes de *NIPBL* capturées en panel chez 99 patients non résolus. Suite à l'identification d'une mutation du 5'UTR, nous avons mis au point une analyse fonctionnelle. (2) Sélection de 5 patients CdLS pour séquençage de génome en trio selon les critères suivants : (i) CdLS classique après évaluation clinique, (ii) séquençage négatif du panel à partir d'ADN sanguin ou salivaire, (iii) ADN disponible des 2 parents sains et (iv) ARN extrait du sang chez le cas index pour analyse transcriptomique par RNA-Seq le cas échéant.

Par réannotation des données de panels, nous avons identifié chez un garçon avec un CdLS classique une variation (NM_133433.3:c.-457_-456delinsAT) *de novo* dans le 5'UTR de *NIPBL*, prédite pour créer un cadre de lecture en amont du cadre naturel (uORF). Nous avons mis en place un test rapporteur dans lequel le 5'UTR de *NIPBL*, WT ou muté, est cloné en amont de la séquence codante de la GFP. Après transfection de cellules HEK293, la condition mutée était associée à une baisse d'expression de 80% de la GFP par western blot (WB) sans modification des quantités d'ARNm (RT-ddPCR). Nous avons confirmé sur une lignée lymphoblastoïde du patient la baisse de *NIPBL* de 50% par rapport à 4 contrôles par WB, sans modification des niveaux d'ARNm. Cette mutation pourrait donc entraîner une répression de la traduction de *NIPBL*, menant à une perte de fonction.

L'analyse des 5 génomes nous a permis d'identifier chez 3 patients une variation pathogène *de novo*, dans la séquence codante de gènes absents du panel : *POU3F3*, *SPEN* et *TAF1*. Chez les 2 patients restants, nous avons identifié chez chacun une variation *de novo* intronique profonde distincte dans *NIPBL*, prédite pour créer respectivement un site donneur et accepteur d'épissage. La RT-PCR et l'analyse par RNASeq ont confirmé l'utilisation de ces néo-sites, entraînant respectivement l'inclusion d'un néo-exon dans l'intron 8 et 32 de *NIPBL* et un décalage du cadre de lecture avec codon stop prématuré.

Ainsi, nous identifions une cause non-codante chez 6 patients avec CdLS qui étaient non résolus. L'accès à des tests fonctionnels simples et à des analyses de transcrits a permis de confirmer l'impact de ces variations.

SS005 : Faisabilité et efficacité du séquençage de génome en trio en 1^{ère} intention pour le diagnostic étiologique des déficiences intellectuelles : l'étude DEFIDIAG

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Christine Binquet (1), Marion Bouctot (1), Marie-Laure Asensio (1), Simon Alban (2), Christelle Delmas (3), Anne Boland (4), Anne-Sophie Briffaut (1), Francis Guillemain (5), Valerie Seror (6), Yannick Duffourd (7), Catherine Lejeune (8), Sylvie Odent (9), Laurence Faivre (10), Delphine Heron (11), Damien Sanlaville (12), Stanislas Lyonnet (13), Patrick Nitschke (14), Jean-François Deleuze (4), Hélène Esperou (3), Bénédicte Gerard (15), Thierry Frebourg (16), Hélène Dollfus (17), DEFIDIAG GROUPE des INVESTIGATEURS PFMG 2025 (3)

1. CIC 1432 , CHU-Dijon-Bourgogne , Dijon , France
2. Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Université de Strasbourg, INSERM, HUS, Strasbourg, France
3. Pole de Recherche Clinique , INSERM, Paris, France
4. CNRGH, Institut de Biologie François Jacob, Evry, France
5. CIC1433-Epidémiologie clinique , CHRU Nancy - Université de Lorraine , Nancy, France
6. IHU méditerranée infection - SSA -IRD -VITROME, APHM- Aix Marseille Université , Marseille, France
7. INSERM 1231 FHU TRANSLAD , CHU Dijon , Dijon, France
8. CIC1433-Epidémiologie clinique , Université de Bourgogne-Franche Comté , Dijon , France
9. Service de génétique clinique, CHU Rennes , Rennes, France
10. FHU TRANSLAD, UMR1231 , CHU DIJON -Université Bourgogne Franche Comté , Dijon, France
11. Service de génétique clinique, AP-HP Pitié-Salpêtrière, Paris, France
12. Laboratoire de cytogénétique constitutionnelle , CHU Lyon HCL , Lyon, France
13. Service de génétique moléculaire , IHU IMAGINE -Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
14. IHU IMAGINE, Université Paris Descartes , Paris, France
15. Laboratoire de diagnostic génétique - IGMA , CHU Strasbourg HUS , Strasbourg, France
16. Unité de génétique clinique , CHU Rouen , Rouen, France
17. UMRS_1112, IGMA , Université de Strasbourg, INSERM, HUS, Strasbourg, France

Mots clefs : déficience intellectuelle, séquençage du génome entier, diagnostic moléculaire , impasses diagnostiques

Résumé :

Introduction

La Déficience Intellectuelle (DI) atteint 1 à 3% de la population générale. L'identification d'un diagnostic causal est un véritable défi compte-tenu de son extrême hétérogénéité génétique, alors qu'il s'avère la 1^{ère} étape pour adapter au mieux la prise en charge et prodiguer un conseil génétique approprié. De nombreuses études ont montré l'apport du séquençage de l'exome (ES) en 1^{ère} ligne. L'utilisation de séquençage du génome (GS) en 1^{ère} intention devrait atteindre un rendement diagnostique plus élevé compte tenu de sa couverture plus large et plus homogène que l'ES et de sa capacité à identifier des variations de structures ou des événements pathologiques intergénomiques ou introniques profonds. Le coût décroissant du séquençage, les progrès rapides de la bioinformatique, et l'intérêt de disposer, en une seule analyse moléculaire, de l'ensemble des données utiles à des réanalyses ultérieures, ont incité le Plan France Médecine Génomique 2025 à déployer le projet pilote DEFIDIAG dans l'objectif d'évaluer l'efficacité du GS en 1^{ère} ligne pour identifier le diagnostic moléculaire chez les patients avec une DI sans étiologie évidente.

Méthode : Cette étude diagnostique prospective multicentrique (14 centres d'inclusion) vise à comparer le pourcentage de diagnostic causal identifié par l'analyse du GS en trio par rapport à celui obtenu avec la stratégie française de référence (FRAXA, ACPA et panel DI44). Les deux stratégies sont appliquées en insu, en parallèle, dans la même population de 1275 cas index de DI sans diagnostic évident (dont 50% venant pour une 1^{ère} investigation). L'étude a également pour objectif d'identifier la stratégie la plus adaptée selon la présentation clinique des patients et d'évaluer l'impact du GS sur l'errance diagnostique des familles, la modification de leur prise en charge et de son coût, et d'en identifier les avantages/ difficultés pour les patients et leur famille. Les patients seront suivis 12 mois après le rendu des résultats afin de collecter les données nécessaires (approches mixtes qualitatives et quantitatives).

Résultats préliminaires : Nous présenterons l'avancement des différents volets de l'étude et les caractéristiques des patients inclus depuis mars 2020. A ce jour, 1095/1275 patients ont été inclus (47% en 1^{ère} ligne et 32% avec une

DI sévère à profonde). Les résultats ont été validés en RCP pour 272 patients (25%). Une variation de classe 4 ou 5 a été retrouvée pour 39% (40/103) des patients en 1^{ère} ligne et pour 46% des patients en impasse diagnostique (77/169). Chez les patients avec une DI sévère à profonde, un diagnostic a été identifié pour 23% des patients en 1^{ère} ligne et pour 45% des patients en impasse diagnostique (43/95).

Conclusion

Cette étude permettra d'identifier les difficultés soulevées par la mise en place du GS pour les professionnels, les patients et leur famille, permettant ainsi d'ouvrir des pistes d'action pour optimiser l'utilisation du GS en routine.

SS006 : Dysfonction du système ubiquitine-protéasome dans les pathologies neurodéveloppementales.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Wallid Deb (1, 2), Virginie Vignard (2), Thomas Besnard (1, 2), Benjamin Cogne (1, 2), Silvestre Cuinat (1), Laëtitia Florenceau (2), Alice Molle (3), Janelle E. Stanton (4, 5), Sandra Mercier (1, 2), Mathilde Nizon (1, 2), Marie Vincent (1, 2), Bertrand Isidor (1, 2), Elke Krüger (6), Richard Redon (2), Andreas M. Grabrucker (4, 5), Jérémie Poschmann (3), Frédéric Laumonier (7, 8), Frédéric Ebstein (6), Sébastien Küry (1, 2), Stéphane Bézieau (1, 2)

1. Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
2. Equipe de Génétique Médicale, L'institut du thorax, CHU Nantes, INSERM, CNRS, UNIV Nantes, Nantes, France
3. UMR_S 1064, Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, Institut de Recherche en Transplantation - Urologie - Néphrologie, Nantes, France
4. Department of Biological Sciences, University of Limerick, Limerick, Irlande
5. Bernal Institute, University of Limerick, Limerick, Irlande
6. Institut für Medizinische Biochemie und Molekularbiologie,, University of Greifswald, Greifswald, Allemagne
7. UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France
8. Service de Génétique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Tours, France

Mots clefs : Neurodéveloppement; Système Ubiquitine-Protéasome; iPSc; Protéostasie

Résumé :

Contexte : Le système Ubiquitine-Protéasome (UPS) est chez les Eucaryotes un élément majeur de la dégradation intracellulaire, et par là même de la protéostasie. Un nombre croissant des 1200 gènes qui constituent l'UPS est associé à des troubles du neurodéveloppement (TND), au point d'en représenter environ 10 à 15% des causes. Notre équipe a contribué à l'identification d'un certain nombre de ces TND liées à des gènes de l'UPS (UPS-TND) comme *PSMD12*, *PSMC3*, *PSMC5*, ou *BAP1*. Notre objectif est de mieux comprendre les UPS-TND en identifiant les mécanismes physiopathologiques à l'origine des troubles neurodéveloppementaux chez les patients.

Méthode : En collaboration avec des généticiens cliniciens en France et à l'étranger, nous recrutons des patients avec des variants UPS et collectons des échantillons biologiques à partir desquels nous amplifions les lymphocytes T. Dans ce modèle cellulaire, nous évaluons l'impact de chaque variant sur la protéostasie et le statut inflammatoire par une analyse systématique de la fonction protéasomale, du profil d'ubiquitination et de l'expression de gènes de l'immunité innée. Nous étudions également l'impact sur la régulation des protéines partenaires spécifiques pour chaque gène d'intérêt. Pour certains variants, nous avons lancé la production des modèles neuronaux dérivés d'iPSC dont nous allons analyser les caractéristiques morphologiques et multiomiques.

Résultats : A ce jour, nous avons collecté les prélèvements de 30 patients et apparentés dont les variations touchent aussi bien des gènes codant des sous-unités du protéasome (*PSMB5*, *PSMC1*, *PSMC3*, *PSMC5*, *PSMD11*, *PSMD12*), des ubiquitine-ligases (*CUL2*, *CUL3*, *CUL4B*) et des déubiquitinases (*USP7*, *USP8*, *BAP1*), couvrant ainsi les trois types d'acteurs majeurs de la voie UPS. Les explorations fonctionnelles encore préliminaires que nous avons réalisées ont révélé des mécanismes communs aux UPS-TND : diminution de l'activité enzymatique du protéasome et accumulation de protéines polyubiquitylées, dysimmunité avec une réponse Interféron de type 1 anormalement élevée, dérégulations épigénétiques en Chip-Seq, montrant des gènes sur-/sous-régulés intéressants des acteurs majeurs connus en déficience intellectuelle.

Discussion : Les données préliminaires indiquent des chevauchements des mécanismes pathogéniques des différentes UPS-TND testées. Nous souhaitons étendre nos investigations à un maximum de pathologies de ce système afin de croiser les données et d'identifier des points moléculaires clés se retrouvant dans la physiopathologie des UPS-TND, tout en développant notre réseau de collaboration. En identifiant ces marqueurs de pathologie, en déterminant précisément les cellules et tissus impactés et en établissant des corrélations génotype-phénotype, nous visons à identifier des leviers permettant une action thérapeutique dans un futur proche.

SS007 : Caractérisation de l'impact d'un défaut de synthèse des glycosaminoglycanes sur l'ossification enchondrale d'un modèle murin invalidé pour le gène *Slc10a7*

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alessandra Guasto (1), Céline Huber (2), Valérie Cormier-Daire (3), Johanne Dubail (2)

1. , Imagine Institute, INSERM UMR1163, Paris, France

2. , Imagine Institute, INSERM UMR1163, Paris, France

3. Service de médecine génomique des maladies rares, Centre de référence pour les maladies osseuses constitutionnelles, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, F-75015 Paris, France, Imagine Institute, INSERM UMR1163, Paris, France

Mots clefs : Chondrodysplasies, protéoglycanes, ossification endochondrale, SLC10A7

Résumé :

Les chondrodysplasies associées à des luxations multiples (CLM) forment un groupe de maladies rares principalement caractérisés par un retard de croissance pré- et post-natal sévère, des luxations des grosses articulations, une scoliose et une avance de maturation du carpe. À ce jour, plusieurs formes ont été décrites et la plupart ont été associés à des mutations dans des gènes codant pour des protéines impliquées dans la synthèse des protéoglycanes (PGs).

Les PGs sont des macromolécules composées d'une chaîne protéique et d'une ou plusieurs chaînes latérales de glycosaminoglycanes (GAG), constituées de disaccharides sulfatés formant les héparanes sulfates (HS), les chondroïtines sulfates (CS) et les dermatanes sulfates (DS). Les PGs sont fortement exprimés dans la matrice extracellulaire (MEC) des chondrocytes et jouent un rôle important dans la maturation des chondrocytes et le développement du squelette en agissant sur la diffusion des facteurs de croissance et en assurant des propriétés mécaniques adéquates aux tissus cartilagineux. L'implication du défaut de biosynthèse des PGs dans la physiopathologie des CLM n'est pas encore bien comprise et un certain nombre de patients reste sans base moléculaire identifiée.

Nous avons récemment identifié des variants homozygotes « perte de fonction » dans le gène *SLC10A7* chez des patients CLM et démontré que SLC10A7, transporteur avec une spécificité de substrat inconnu, joue un rôle dans l'homéostasie calcique du Golgi affectant la synthèse des PGs.

Pour étudier le rôle de SLC10A7, nous avons généré un modèle murin invalidé pour le gène *Slc10a7* (*Slc10a7*^{-/-}), qui mime parfaitement le phénotype humain CLM.

Pour mieux caractériser les conséquences spécifiques de l'altération de la synthèse des PGs sur l'ossification endochondrale, nous avons étudié le cartilage du modèle murin *Slc10a7*^{-/-} à différents temps du développement.

Nous avons montré une altération de la maturation des chondrocytes avec une augmentation de l'apoptose des chondrocytes hypertrophiques dans les plaques de croissance des souris *Slc10a7*^{-/-}. En isolant les chondrocytes de souris *Slc10a7*^{-/-}, nous avons identifié un déficit en HS et CS et un défaut de minéralisation de la MEC. L'analyse de l'expression de marqueurs spécifiques pour la différenciation des chondrocytes suggère également une avance de différenciation des chondrocytes chez les souris *Slc10a7*^{-/-} comparativement aux contrôles. Enfin, nous avons identifié une altération de l'activation de la voie de signalisation FGF dans les chondrocytes *Slc10a7*^{-/-}. Nos

résultats démontrent un rôle de *Slc10a7* dans la différenciation des chondrocytes via son implication dans la synthèse de PGs.

SS008 : Correction ex-vivo du gène COL7A1 par CRISPR/Cas9 et recombinaison homologue pour le traitement des épidermolyses bulleuses dystrophiques récessives

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Araksya IZMIRYAN (1), Camille Berthault (2, 3), Olivier Gouin (2, 3), Mei Chen (4), David Woodley (5), Sonia Gaucher (2), Alain HOVNANIAN (1, 6)

1. Laboatoire de Maladies Génétiques Cutanées, Inserm UMR1163, Institut Imagine, Paris, France
2. Laboratoire de maladies génétiques cutanées, Inserm UMR1163, Institut Imagine, Paris, France
3. Université de Paris, Université de Paris, Paris, France
4. Department of Dermatology, Keck School of Medicine,, University of Southern California, Los Angeles, Etats-Unis
5. Department of Dermatology, USC /Norris Comprehensive Cancer Center, University of Southern California, Los Angeles, Etats-Unis
6. , Département de Génétique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

Mots clefs : Epidermolyse bulleuse dystrophique récessive, COL7A1, CRISPR/Cas9, recombinaison homologue, correction génique, xenogreffe

Résumé :

Les épidermolyses bulleuses dystrophiques (EBD) représentent un groupe de maladies génétiques cutanées rares et sévères, transmises de façon récessive (EBDR) ou dominante (EBDD), responsables de décollements bulleux de la peau et des muqueuses. Les EBDs sont dues à un grand nombre de mutations du gène *COL7A1* codant le collagène VII, le composant principal des fibres d'ancrage. Les formes récessives sont parmi les génodermatoses les plus graves de l'enfant et de l'adulte et il n'existe actuellement pas de traitement satisfaisant.

L'objectif de notre travail était de corriger de façon efficace au moyen de CRISPR/Cas9 et recombinaison homologue (RH), une mutation nulle (c.6508C > T ; p.Gln2170*) située dans l'exon 80 du gène *COL7A1* dans les kératinocytes et fibroblastes primaires d'un patient EBDR homozygote pour cette mutation.

Nous avons tout d'abord conçu trois ARN guides (ARNg) ciblant la mutation ou les séquences adjacentes. Les ARNg chimiquement modifiés ont été apportés par nucléofection avec la nucléase Cas9 haute-fidélité sous forme de complexe ribonucléoprotéique (RNP). Parmi les ARNg testés, un ARNg intronique a montré une faible toxicité et jusqu'à 73 % d'activité de clivage dans les kératinocytes et les fibroblastes primaires EBDR. Nous avons également évalué leur activité hors cible (off-targets) dans ces cellules et n'avons pas observé d'activité de clivage non spécifique sur les sites prédits *in-silico*.

Puis nous avons traité les kératinocytes et fibroblastes primaires EBDR avec ce RNP intronique en présence de la matrice d'échange apportée sous forme d'oligonucléotide simple brin (ssODN). Nous avons obtenu jusqu'à 56 % de correction génétique et de restauration de l'expression du collagène 7 (C7) dans les kératinocytes et fibroblastes EBDR après nucléofection, évaluées par les techniques de séquençage Sanger, Droplet PCR allèle spécifique, Western Blot et immunofluorescence.

Enfin, nous avons étudié la fonctionnalité du collagène VII produit par les kératinocytes et fibroblastes primaires EBDR génétiquement corrigées dans un modèle *ex-vivo* de xénogreffe de peau reconstruite transplantée sur des souris immunodéficientes. Nous avons pu démontrer par immuno-histofluorescence et microscopie électronique respectivement, la réexpression de collagène VII le long de la jonction dermo-épidermique des peaux reconstruites greffées et la présence des fibres d'ancrage cinq et dix semaines après la greffe.

Notre étude a permis de montrer la faisabilité et l'efficacité de l'édition génique par le système CRISPR/Cas9 et RH, applicable à toutes les mutations de l'exon 80 du gène *COL7A1* dans les kératinocytes et les fibroblastes primaires des patients EBDR. La grande efficacité de correction génique (56%) des cellules primaires et l'absence d'activité hors cible détectable permettent d'envisager le développement de modèles de peau équivalente génétiquement corrigée pour une application clinique *ex-vivo*.

SS009 : Syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal (anciennement de type VIII) : description phénotypique de 13 nouveaux cas et focus sur l'atteinte vasculaire

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Salima EL CHEHADEH (1, 2), Anne Legrand (3, 4), Corinne STOETZEL (5), Véronique Geoffroy (2), Jean Muller (2, 6), Clarisse Billon (3, 4), Salma Adham (4), Xavier Jeunemaitre (3, 4), Roland Jaussaud (7), Elise Schaefer (8), Karelle Bénistan (9, 10), Sébastien Gaertner (11), Agnès Bloch-Zupan (12, 13), Marie-Cécile Manière (12, 13), Catherine Petit (12, 13), Anne-Claire Bursztejn (14, 15), Laurence Bal (16), Anthony Reyre (17), Tiffany Busa (18), Hélène DOLLFUS (19, 20), Dan Lispsker (21, 22)

1. Service de génétique médicale, Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), CRBS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Laboratoire de Génétique Médicale, UMRS_1112, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), CRBS, Université de Strasbourg et INSERM, Strasbourg, France
3. INSERM, U970, Centre de Recherche Cardiovasculaire, Université de Paris, Paris, France
4. Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, AP-HP, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
5. Laboratoire de génétique médicale, UMRS_1112, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), CRBS, Université de Strasbourg et INSERM, Strasbourg, France
6. Laboratoire de Diagnostic Génétique,, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), nouvel hôpital civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
7. Département de médecine interne immunologie clinique, CHRU de Nancy et université de Lorraine, Nancy, France
8. Service de génétique médicale, Centre de Référence des anomalies du développement et syndromes malformations, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), CRBS, hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
9. Centre de référence des syndromes d'Ehlers-Danlos non vasculaires, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Garches, France
10. UMR U1179 INSERM, Université Versailles Saint-Quentin, Montigny-le-Bretonneux, France
11. Service des Maladies Vasculaires - Hypertension Artérielle, Nouvel hôpital civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
12. Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
13. Pôle de Médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, O-Rares, Filière Santé Maladies rares TETE COU, European Reference Network ERN CRANIO, Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
14. Clinique Dermatologique, Hôpital civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
15. Service de dermatologie, Hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France
16. Timone Aortic Center, Department of Vascular Surgery, Hôpital la Timone, APHM, Marseille, France
17. Service de neuroradiologie interventionnelle, CHU de Marseille, Hôpital La Timone, APHM, Marseille, France
18. Département de génétique médicale, CHU de Marseille, Hôpital La Timone, APHM, Marseille, France
19. Laboratoire de génétique médicale, UMRS_1112, Faculté de médecine, Université de Strasbourg et INSERM, Strasbourg, France
20. Service de génétique médicale, Centre de Référence des Anomalies rares en génétique ophtalmologique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), CRBS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
21. Clinique Dermatologique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
22. Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : Aneurysm, aortic dissection, Ehlers-Danlos syndrome periodontal type, Ehlers-Danlos syndrome type VIII, persistent ulcers, tooth loss, vascular complications, venous insufficiency

Résumé :

Le syndrome d'Ehlers-Danlos parodontal (SEDp) est une maladie rare causée par des variations pathogènes autosomiques dominantes dans les gènes *C1R* et *C1S*, qui codent pour les sous-unités C1R et C1S du premier composant de la voie classique du complément. Il se caractérise principalement par une parodontopathie sévère d'apparition très précoce (dès l'enfance) avec perte prématurée des dents, une hyperpigmentation préthibiale et une fragilité cutanée avec cicatrisation anormale. De rares complications artérielles ont été rapportées, mais l'insuffisance veineuse est très rarement décrite. Nous rapportons ici treize nouveaux patients porteurs de variants pathogènes hétérozygotes *de novo* (4/12) ou hérités (9/12) dans *C1R* et *C1S*, afin de caractériser leur phénotype clinique, en mettant l'accent sur les anomalies vasculaires observées. Tous présentaient des signes cliniques typiques du SEDp, notamment une parodontopathie sévère et précoce avec perte complète des dents chez quatre patients avant l'âge de 35 ans. Les patients partageaient certains traits du visage communs, qui comprenaient un visage allongé avec un menton proéminent, une racine du nez étroite, une implantation haute des cheveux, des plis nasogéniens marqués et une lèvre supérieure fine. Ces particularités morphologiques devenaient plus évidentes avec l'avancée en âge. Trois patients et plusieurs membres de leurs familles présentaient également une insuffisance veineuse étendue compliquée d'ulcères de jambe variqueux chroniques ne guérissant pas malgré des tentatives de greffe cutanée. Une patiente a présenté un anévrisme intracrânien avec des complications vasculaires chez trois de ses apparentés, incluant un anévrisme aortique thoracique et abdominal avec dissection et une rupture d'anévrisme intracrânien. Ce travail souligne l'importance d'un diagnostic précoce du SEDp pour débiter très tôt des soins et un suivi dentaires appropriés et préciser le conseil génétique. Il confirme également que des complications vasculaires sont possibles, y compris sévères, bien qu'elles ne soient pas fréquentes, ce qui nous amène à proposer de réaliser une première évaluation vasculaire complète chez ces patients dès la confirmation du diagnostic moléculaire. Des séries de cas plus importantes sont cependant nécessaires pour préciser la fréquence de ces complications vasculaires et améliorer notre compréhension du lien entre l'activation de la voie du complément et les altérations du tissu conjonctif observées chez ces patients.

SS010 : Corrélation génotype-phénotype et efficacité des bisphosphonates dans les ostéogénèses imparfaites non liées à des mutations dans le collagène de type 1 : une étude rétrospective

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Maelle Charpie Charpie (1), Perrine Brunelle (2), Geneviève Baujat (1), Caroline Michot (1), Julien Van Gils (3), Bruno Leheup (4), Elise Schaefer (5), Zagorka Pejin (6), Graziella Pinto (7), Sophie Monnot (8), Valérie Cormier-Daire (1)

1. Génétique Clinique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
2. Génétique Clinique, Centre hospitalier régional universitaire de Lille, Lille, France
3. Génétique Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France
4. Génétique Clinique, Centre hospitalier régional universitaire de Nancy, Nancy, France
5. Génétique Clinique, Centre hospitalier régional universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Chirurgie Orthopédique Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
7. v, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
8. Génétique Moléculaire, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

Mots clefs : Ostéogénèse Imparfaite, CRTAP, SERPINF1, Bisphosphonates, Fracture, Densitométrie Minérale Osseuse

Résumé :

L'Ostéogénèse Imparfaite (OI) est un groupe hétérogène de maladies caractérisé par une fragilité osseuse à l'origine de fractures pour des traumatismes mineurs. Les mutations des gènes COL1A1 et COL1A2 représentent environ 85 à 90% des cas d'OI. Plus récemment, de nouvelles formes d'OI ont été mises en évidence avec actuellement plus d'une quinzaine de gènes décrits. La prise en charge actuelle de l'OI est essentiellement fonctionnelle. Sur le plan médicamenteux, les bisphosphonates sont largement utilisés. Leur efficacité est bien établie pour l'augmentation de la DMO mais sa traduction clinique sur la réduction du nombre de fractures reste débattue.

Nous rapportons les caractéristiques cliniques de 40 patients ayant une OI non liée à des mutations de COL1 dans l'objectif de mettre en évidence des corrélations entre le génotype et le phénotype. Nous avons également évalué chez ces patients l'effet du traitement par bisphosphonates sur la DMO, le taux annuel de fractures, et la taille afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement.

Nous décrivons deux nouveaux phénotypes. D'une part, les patients porteurs de mutation CRTAP présentent une incurvation fémorale et un fémur court dès la période anténatale (< 3e p). D'autre part, les patients ayant une mutation SERPINF1 sont atteints d'une forme progressivement sévère et déformante de la pathologie évoluant vers une perte de la marche.

Concernant le traitement par bisphosphonates, tous les patients ont montré une augmentation significative de la DMO sous traitement. Cette augmentation est dépendante de la dose reçue. Parallèlement, le taux de fracture est diminué au cours du traitement. Notre étude montre également que plus le traitement est instauré à un âge précoce plus la réduction des fractures est importante.

SS011 : Rôle crucial du domaine TB5 de la Fibrilline-1 dans l'ossification endochondrale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Zakaria MOUGIN (1), Laure DELHON (2), Jérémie JONQUET (3), Angélique BIBIMBOU (2), Johanne DUBAIL (4), Cynthia BOU-CHAAYA (5), Nicolas GOUDIN (6), Wilfried LE GOFF (7), Catherine BOILEAU (3), Valérie CORMIER-DAIRE (4, 8), Carine LE GOFF (3)

1. , Université de Paris, Laboratory for Vascular Translational Science - INSERM U1148, PARIS, France
2. , Université de Paris, Laboratory of Molecular and Physiological Bases of Osteochondrodysplasia, Institut Imagine, INSERM UMR1163, PARIS, France
3. , Université de Paris, Laboratory for Vascular Translational Science - INSERM U1148, Paris, France
4. , Université de Paris, Laboratory of Molecular and Physiological Bases of Osteochondrodysplasia, Institut Imagine, INSERM UMR1163, paris, France
5. , Université de Paris, Laboratory of Molecular and Physiological Bases of Osteochondrodysplasia, Institut Imagine, INSERM UMR1163, Paris, France
6. , SFR Necker, Plateforme d'Imagerie, Hôpital Necker-Enfants Malades, paris, France
7. , Sorbonne Université, Institute of Cardiometabolism and Nutrition, INSERM UMRS1166, paris, France
8. , Service Génétique Moléculaire, Centre de Référence Maladies Rares MOC, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France, paris, France

Mots clefs : fibrilline-1, mutation, dysplasie gélophysique, plaque de croissance, matrice extracellulaire

Résumé :

La dysplasie gélophysique est une maladie génétique rare avec une atteinte multi-systémique touchant, entre autres, le squelette avec un retard statural, la peau avec un épaissement cutané, et cardiopulmonaire qui conditionne l'espérance de vie des patients. L'un des gènes impliqués est le gène *FBN1* donnant la forme autosomique dominante de la pathologie. Nous avons mis en évidence que toutes les mutations sont localisées dans le domaine TB5 (TGFβ binding protein-like domain 5) de la protéine Fibrilline-1. Le domaine TB5 semble donc jouer un rôle critique dans l'ossification endochondrale que nous avons essayé d'élucider par la génération d'un modèle murin *Fbn1*^{TB5+/-}.

Ce nouveau modèle murin ne présente pas d'atteintes aortiques comme observées chez les modèles murins *Fbn1* mimant le syndrome de Marfan, mais présente cependant une augmentation de quantité de collagène dans la peau des souris homozygotes (*Fbn1*^{TB5-/-}).

Nous avons démontré que les souris hétérozygotes (*Fbn1*^{TB5+/-}) et *Fbn1*^{TB5-/-} présentent un retard statural et une diminution de la taille des os longs. La mutation ponctuelle de *Fbn1* impacte la formation de la plaque de croissance avec une réduction significative de la zone hypertrophique et conduit à une différenciation anormale des chondrocytes et une surface chondrocytaire plus petite. Utilisant des cultures primaires de chondrocytes murins, les fibres de *Fbn1* présentent un aspect plus épais associé à une densité du réseau microfibrillaire moins dense. Par contre, la voie de signalisation de TGFβ n'est pas impactée, ce qui montre que la voie de signalisation ne semble pas être un pivot central dans cette pathologie.

En conclusion, ce nouveau modèle murin mime un phénotype semblable à la dysplasie gélophysique. Nos résultats suggèrent que les mécanismes physiopathologiques impliquent une dérégulation de la déposition des microfibrilles de *FBN1* probablement dû à un défaut d'interaction entre le domaine TB5 et les sulfates d'héparanes. Une déposition microfibrillaire dans la plaque de croissance semble donc indispensable pour la croissance des os longs.

Pièce jointe : Abstract ZM.pdf

SS012 : Les cellules souches de la pulpe dentaire, un modèle prometteur pour l'étude des maladies d'empreinte

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Eloïse GIABICANI (1), Aurélie PHAM (1), Céline SELENOU (2), Marie-Laure SOBRIER (2), Anne POLIARD (3), Catherine CHAUSSAIN (3), Irène NETCHINE (4)

1. Sorbonne Université, Inserm UMRS_938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Paris, France
2. Sorbonne Université, Inserm UMRS_938, Centre de Recherche Saint-Antoine, PARIS, France
3. Laboratoire Pathologies, imagerie et biothérapies oro-faciales, Université de Paris,URP2496, PARIS, France
4. Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, Hôpital Trousseau, PARIS, France

Mots clefs : cellules souches, pulpe dentaire, empreinte parentale, méthylation, modèle d'étude

Résumé :

L'empreinte parentale est un processus épigénétique conduisant à l'expression monoallélique de certains gènes en fonction de leur origine parentale. Les maladies de l'empreinte (ID) sont des maladies rares ayant principalement des retentissements sur la croissance et le métabolisme de la naissance à l'âge adulte. Les syndromes de Silver-Russell et Beckwith-Wiedemann (SRS et BWS) sont principalement dus à des défauts de méthylation survenant dans les centres d'empreinte (ICR) présents dans la région 11p15.5 entraînant une expression biallélique ou une perte d'expression des gènes soumis à empreinte de cette région. Étant donné que les gènes soumis à empreinte sont exprimés de manière différentielle dans les tissus (mosaïcisme) et faiblement exprimés dans les leucocytes ou les fibroblastes, nous manquons de modèle pertinent pour étudier la physiopathologie des ID. Les cellules souches mésenchymateuses telles que celles de la pulpe dentaire (DPSC) pourraient être un modèle alternatif intéressant car elles sont multipotentes et peuvent être différenciées *in vitro* en différentes lignées cellulaires d'intérêt.

Nous souhaitons caractériser les profils de méthylation et d'expression génique des régions soumises à empreinte dans les DPSC et au cours de leur différenciation ostéogénique, afin d'évaluer la validité de ce modèle cellulaire dans l'étude des ID.

Nous avons collecté les DPSC chez cinq témoins et quatre patients (trois SRS et un BWS). L'analyse de la méthylation des ICR en 11p15 a révélé un profil normal chez les témoins et altéré chez les patients comme celui identifié dans leurs leucocytes. En outre, six autres loci impliqués dans les ID ont été analysés et ont montré une méthylation normale attendue. Ces résultats étaient stables lorsque les DPSC étaient cultivées dans un milieu de différenciation ostéogénique. Nous confirmons l'expression monoallélique de *H19* (un gène soumis à empreinte de la région 11p15) chez les témoins et son expression biallélique chez un patient.

Grâce à cette analyse approfondie de la méthylation des ICR, nous montrons l'intérêt majeur des DPSC dans la modélisation des ID puisque les régions soumises à empreinte sont préservées en culture et lors de la différenciation ostéogénique. Ce modèle ouvre un nouveau champ de recherche: la génération d'autres types cellulaires par différenciation des DPSCs qui permettront la réalisation de tests fonctionnels et thérapeutiques *in vitro* dans les lignées cellulaires générées.

Pièce jointe : Abstract DPSC français.docx

SS013 : Explorer les données de séquençage de génome short read : le défi des STR impliqués en pathologie humaine

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anne-Sophie Denommé-Pichon (1, 2), Gaëtan Lesca (3), Marie-Claire Malinge (4), Bénédicte Gérard (5), Philippe Latour (6), Bernard Aral (7), Christel Depienne (8), Marine Bergot (1, 2), Antonio Vitobello (1, 2), Laurence Faivre (2, 9), Christel Thauvin-Robinet (1, 9), Yannis Duffourd (1, 2)

1. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
2. UMR1231 GAD, Inserm - Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
3. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
4. Service de Génétique, CHU d'Angers, Angers, France
5. Département de génétique, CHRU de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Centre de Biologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
7. Laboratoire de génétique chromosomique et moléculaire, Pôle Biologie, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
8. Institute of Human Genetics, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Allemagne
9. Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », Centre de Génétique, FHU-TRANSLAD et Institut GIMI, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

Mots clefs : STR, microsatellites, génome, short read, bioinformatique

Résumé :

Les *short tandem repeats* (STR) sont des séquences composées d'unités de 1 à 9 paires de bases répétées en tandem. Des variations de longueur de certains STR sont associées à plus de 50 maladies génétiques. Lorsque le nombre de répétitions excède une valeur seuil donnée, variable selon le locus, la maladie peut se déclarer.

Il est compliqué de mettre en évidence avec précision les variations de longueur des STR à partir de données de séquençage de génomes *short read* (*srGS*). Ceci résulte notamment de la difficulté de séquençage de ces régions répétées et du problème d'alignement multiple des séquences. Ces dernières années, plusieurs outils ont été développés par la communauté pour détecter les STR à partir de données de séquençage *short read*.

L'objectif de notre étude était d'identifier les meilleurs outils et de les tester sur notre cohorte dans le but d'établir de nouveaux diagnostics et de déterminer les paramètres qui font varier la précision des outils.

Nous avons testé les 11 principaux outils de la littérature de détection de STR à partir de données de *srGS*. Nous avons évalué la facilité d'installation et d'utilisation, la maintenance, le délai d'exécution et les résultats sur 8 contrôles positifs. Nous avons conservé 4 outils, testés sur 23 locus impliqués en pathologie humaine sur notre cohorte de 323 génomes de sujets atteints de troubles du neurodéveloppement. Pour mettre en évidence un nombre de répétitions anormal chez les patients, nous avons identifié les cas avec des valeurs extrêmes (ou *outliers*) : un nombre de répétitions à un locus donné 1) supérieur à la normale (en zone grise ou en zone pathologique), 2) supérieur au 99^e percentile ou 3) supérieur à 4 écarts types au-dessus de la moyenne ($Z\text{-score} > 4$). Les variations candidates, retenues sur la base d'une concordance génotype-phénotype ou lorsque le nombre de répétitions était supérieur au seuil pathologique, ont été vérifiées par des techniques de référence. Nous avons également étudié l'impact de plusieurs paramètres sur les résultats, tels que la longueur de l'expansion, la profondeur de couverture et la longueur des reads.

L'analyse des 323 génomes a mené à l'identification de 299 *outliers*, dont 25 candidats, parmi lesquels 1 STR pathologique a été confirmé. L'outil avec les meilleurs résultats sur l'ensemble des critères était ExpansionHunter. Les 4 outils testés sous-estimaient largement le nombre de répétitions de grande taille, ce qui souligne l'intérêt de l'identification des valeurs extrêmes plutôt que des valeurs supérieures au seuil pathologique. Plus la profondeur de couverture était élevée, plus les résultats étaient précis, avec une stabilisation des résultats à environ 15X. La précision des résultats était plus importante lorsque la longueur des reads était supérieure à la longueur de la répétition.

Notre étude montre l'efficacité d'une stratégie de détection des expansions de STR impliqués en pathologie humaine, pour améliorer le rendement diagnostique du *srGS*.

SS014 : Analyse des données de séquençage haut débit générées par la capture de conformation de chromosomes à l'échelle pangénomique (Hi-C) dans le cadre du diagnostic des maladies rares du développement.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Aymeric Masson (1), Marine Bergot (2, 3), Laurence Faivre (2, 4), Christel Thauvin-Robinet (2, 3), Antonio Vitobello (2, 3), Yannis Duffourd (2, 3)

1. UMR1231 Inserm Equipe Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne Franche-Comté, DIJON, France

2. UMR1231 Inserm Equipe Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France

3. UF Innovation en Diagnostic Génomique des Maladies Rares - FHU TRANSLAD, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France

4. Centre de Référence maladies rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - centre de génétique - FHU-TRANSLAD, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Anomalies du développement - Hi-C - Domaine d'association topologique - séquençage à haut-débit - Bioinformatique

Résumé :

Les variations structurales du génome sont capables de perturber l'organisation 3D de la chromatine et plus particulièrement les domaines d'association topologique (TAD), centres d'interactions chromatinienne modulant l'expression des gènes. Un nombre croissant d'études identifient des mécanismes de réorganisation des TADs à l'origine de pathologies humaines. Au sein du laboratoire GAD, nous avons identifié une cohorte de patients présentant des remaniements susceptibles de restructurer les TADs et qui nécessitent d'analyser l'agencement spatial de la chromatine. La capture de conformation de chromosomes à haut débit (Hi-C) permet d'investiguer le paysage chromatinien en visualisant les contacts ADN-ADN à l'échelle pangénomique.

Le protocole de Hi-C ainsi que le processus bioinformatique d'analyse des données de séquençage sont en cours de développement au laboratoire. Des données de Hi-C ont été produites à partir d'une lignée de fibroblastes contrôle et d'une lignée dérivée d'un patient présentant un chromothripsis. Pour cette dernière lignée utilisée comme contrôle positif, nous avons déjà à disposition des données de séquençage de génome en « short read » (Illumina NovaSeq6000), long reads (PacBio Sequel) et des données issues de l'expérience de Hi-C. En recoupant ces informations, nous pourrions valider le protocole et la pertinence des données produites. Le processus d'analyse des données de séquençage requiert de nombreuses étapes pour extraire les informations biologiques à commencer par le pré-traitement des lectures brutes qui génère une liste d'interactions valides jusqu'à la recherche de celles significatives et d'intérêt. Puisque de nombreux outils sont disponibles, nous avons sélectionné un panel de logiciels à tester dont Juicer, HiCExplorer, fanc, HOMER, et HiC-Pro, en se basant, d'une part sur la possibilité de les installer sur le serveur de calcul et d'autre part, sur la production des informations dont nous avons besoin en résultats. Les objectifs sont de valider la qualité des librairies produites grâce aux différentes métriques évaluant la complexité de la librairie et de procéder à l'annotation des matrices de contact. Les résultats des différents outils seront confrontés pour sélectionner les méthodes de normalisation, de visualisation ou encore de comparaison des cartes Hi-C obtenues à partir de données contrôles ou de patients.

Le pipeline mis en place, la technique de Hi-C sera appliquée au reste de la cohorte pour aider à la caractérisation des points de cassure et pour fournir des preuves quant aux interactions régulatrices absentes et/ou aberrantes impliquées dans le mécanisme étiologique. A terme, l'analyse des données de Hi-C est destinée à faire partie d'un projet plus vaste d'intégration de données multi-omiques pour caractériser et interpréter les variations de signification inconnue et contribuer à l'effort de lutte contre l'impasse diagnostique dans le cadre des anomalies de développement.

SS015 : Genome Alert! : une méthode automatisée et libre pour la réinterprétation des variations génomiques et la réévaluation des associations génotypes-phénotypes en routine clinique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Kevin Yaury (1, 2), François Lecoquierre (3), Stéphanie Baert-Desurmont (4), Detlef Trost (5), Aicha Boughalem (5), Armelle Luscan (6), Jean-Marc Costa (5), Vanna Geromel (7), Laure Raymond (7), Pascale Richard (8), Sophie Coutant (4), Mélanie Broutin (2), Raphael Lanos (2), Quentin Fort (2), Stenzel Cackowski (9), Quentin Testard (10), Abdoulaye Diallo (2), Nicolas Soirat (2), Jean-Marc Holder (2), Nicolas Duforet (2), Anne-Laure Bouge (2), Sacha Beaumeunier (2), Denis Bertrand (2), Jérôme Audoux (2), David Genevieve (11), Laurent Mesnard (12), Gael Nicolas (4), Julien Thevenon (13), Nicolas Philippe (2)

1. Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
2. , SeqOne Genomics, Montpellier, France
3. Laboratoire de génétique, CHU de Rouen, Rouen, France
4. Département de Génétique, CHU Rouen, Rouen, France
5. , Laboratoire CERBA, Saint-Ouen-l'Aumône, France
6. , Laboratoire CERBA, Saint-Ouen-l'Aumône, France
7. , Eurofins Biomnis, Lyon, France
8. Cardiogenetique et Myogenetique Moleculaire et Cellulaire, APHP, Paris, France
9. , Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble, France
10. Institute of Advanced Biosciences, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
11. Service de Génétique Clinique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHRU de Montpellier, Montpellier, France
12. Soins Intensifs Néphrologiques et Rein Aigu, Hôpital Tenon, APHP, Paris, France
13. Service de Génétique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clés : réinterprétation des analyses génomiques, ClinVar, pathogénicité des variations, associations génotypes-phénotype, bioinformatique, machine learning

Résumé :

Introduction: La mise en place de plans nationaux de séquençage a entraîné une augmentation sans précédent de la quantité de variations à interpréter en maladies mendéliennes. L'interprétation rétrospective de ces données séquencées à la lumière des nouvelles connaissances de la littérature est un des principaux challenges en génétique médicale. Cette réinterprétation est actuellement manuelle, le manque de ressources humaines ainsi que l'absence de méthodes standardisées rendent difficile son application en routine diagnostique.

Méthodes: Genome Alert! est une méthode open-source qui détecte automatiquement les changements de classifications de variants ayant un potentiel impact clinique entre deux versions de ClinVar. En analysant chaque soumission de toutes les versions disponibles de ClinVar, cette méthode assigne des critères de validité d'associations génotypes-phénotypes. Genome Alert! a été évalué sur une cohorte multicentrique rétrospective de 29 mois portant sur 5 959 individus consécutifs analysés par séquençage de panel ou exome.

Résultats: Entre juillet 2017 et décembre 2019, l'analyse rétrospective des soumissions ClinVar a révélé une médiane mensuelle de 1 247 changements de classification ayant un potentiel impact clinique et 23 nouvelles associations génotypes-phénotypes. La réinterprétation de 4 929 séquençage panel a mis en évidence 45 changements, dont 89 % des classifications ont été validées par des experts, et a conduit à quatre diagnostics supplémentaires. Le catalogue d'associations génotypes-phénotypes de Genome Alert! a présenté 75 associations de haute confiance non disponibles dans la liste morbide OMIM, dont 20 % sont devenues morbides OMIM 8 mois plus tard. 356 séquençage d'exome négatif ont été réanalysés sur ces 75 gènes. Cette approche restreinte a conduit à un nouveau diagnostic.

Conclusion: Genome Alert! (<http://genomealert.univ-grenoble-alpes.fr/>) permet la réinterprétation systématique et reproductible des données de séquençage acquises dans une routine clinique avec un impact limité sur les ressources humaines. Un préprint est disponible sur medRxiv (<http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.13.21260422v1>).

SS016 : Recommandations pour l'interprétation de variants générés par le séquençage à haut débit : vers une homogénéité d'interprétation

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Svetlana Gorokhova (1, 2), Cécile Acquaviva-Bourdain (3), Stéphanie Baert-Desurmont (4, 5), Sandrine Caputo (6), Nicolas Chatron (7), Florence Coulet (8, 9), Martine Doco-Fenzy (10), Boris Keren (11), Cédric Le Marechal (12), Jean Muller (13, 14), Gael Nicolas (4, 5), Vincent Procaccio (15), Pascale Richard (16, 9), Pauline Romanet (17, 2), Cécile Rouzier (18), Sarah Snanoudj (4, 5), Pascale Saugier-Verber (4, 5), Martin Krahn (1, 2)

1. Département de Génétique Médicale, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille, France
2. U1251, Marseille Medical Genetics, Aix Marseille Université, Marseille, France
3. Service de biochimie et biologie moléculaire, Hospices civils de Lyon, Bron, France
4. Département de Génétique, CHU de Rouen, Rouen, France
5. Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, Rouen, France
6. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France
7. Service de génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
8. Département de génétique, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France
9. , Sorbonne Université, Paris, France
10. Service de Génétique, CHU de Reims, Reims, France
11. Département de Génétique, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France
12. Laboratoire de Génétique Moléculaire et d'Histocompatibilité, CHRU Brest, Brest, France
13. Laboratoire de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
14. Laboratoire de Génétique Médicale, INSERM U1112, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
15. Département de Biochimie et Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France
16. UF Molecular Cardiogenetics and Myogenetics, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France
17. Laboratoire de Biologie Moléculaire, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille, France
18. Service de Génétique Médicale, CHU de Nice, Nice, France

Mots clefs : classification ACMG, variant, NGS, séquençage à haut débit, recommandations

Résumé :

L'arrivée du séquençage à haut débit à visée diagnostique dans les laboratoires de génétique a augmenté drastiquement le nombre de variants génétiques identifiés par chaque analyse. L'interprétation de la signification clinique de ces variants est devenue un véritable défi pour les laboratoires, surtout pour les variants non décrits précédemment ou pour les variants dans des gènes dont les laboratoires n'avaient pas encore d'expertise spécifique. Afin de limiter la variabilité inter- et intra-laboratoire dans l'interprétation des variants en génétique moléculaire et d'aboutir à un consensus national, les recommandations nationales françaises ont été émises par le Groupe de Travail du Réseau NGS-Diag en 2018, en collaboration avec l'ANPGM, l'ACLF, l'AchroPuce et le GGC, ainsi que plusieurs Filières des Maladies Rares. Ces recommandations, basées en partie sur les recommandations ACMG-AMP, ont été adoptées par la grande majorité des laboratoires diagnostiques en France. Depuis la diffusion de ce document, un certain nombre de mises à jours et de précisions ont été publiés par les groupes de travail sur l'interprétation des variants au sein de ClinGen ainsi que par les groupes internationaux d'experts dans différents domaines de la génétique médicale, nécessitant une nouvelle mise à jour des recommandations françaises initiales.

Pour rechercher les récentes mises à jour des recommandations pour l'interprétation des variants issus des tests par séquençage à haut débit, un travail bibliographique extensif a été effectué. Les données de PubMed, ainsi que tous les documents disponibles sur le site de ClinGen ont été étudiés. Au total, dix publications décrivant des recommandations spécifiques à un gène ou un groupe de pathologies ont été identifiées (*MYH7*, *Rasopathies*, *PAH*, *Surdités*, *CDH1*, *PTEN*, *MEN1*, *RUNX1*, *GAA*, *TP53*). De plus, six nouvelles recommandations et précisions pour les arguments des critères ACMG-AMP ont été étudiées (PVS1, PS2/PM6, PS3/BS3, PM3, PP5/BP6 ou BA1). Tous les 28 arguments des recommandations ACMG-AMP ont été analysés. Les mises à jour ou des précisions ont été proposées pour 11 arguments suivants : PVS1, PS4, PM2/BS1/BA1, PM3, PS2/PM6, PP1, PP5, BP6. Les modifications proposées ont été ensuite discutées et travaillées au sein du groupe NGS-Diag permettant d'élaborer un document avec des modifications importantes par rapport à la première version des Recommandations. Ce nouveau document a été validé par les réseaux NGS-Diag et ANPGM avant d'être publiée et diffusée aux laboratoires de diagnostic génétique en France en mars 2021 (http://anpgm.fr/media/documents/BP-NGSDiag_001_Interpretation_Variants_v2.pdf). Ce travail facilitera l'homogénéisation de l'interprétation de variants de séquence générés par les analyses de séquençage à haut débit et aidera à diminuer l'errance diagnostique pour les patients atteints des maladies rares.

Pièce jointe : Abstract_recos_NGS-Diag_SvetlanaGorokhova.docx

SS017 : L'enrichissement contrôlé informatiquement par échantillonnage adaptatif : une (r)évolution qui ouvre le séquençage en lecture longue par nanopore à la routine clinique.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Abderaouf Hamza (1), Christine Bourneix (1), Elodie Girard (2), Victor Renault (3), Eric Pasmant (4, 5), Nicolas Servant (2), Olivier Delattre (1, 6), Julien Masliah-Planchon (1)

1. Unité de génétique somatique, service de génétique, Institut Curie, Paris, France
2. INSERM U900, Institut Curie, Paris, France
3. Unité de bioinformatique clinique, Institut Curie, Paris, France
4. Service de génétique et biologie moléculaires, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
5. Inserm U1016, CNRS UMR8104, Institut Cochin, Université de Paris, CARPEM, Institut Cochin, Paris, France
6. ISERM U830, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : Nanopore, lectures longues, variants de structure, échantillonnage adaptatif, séquençage de troisième génération

Résumé :

Le séquençage par nanopores (Oxford Nanopore Technologies) présente un potentiel certain en diagnostic. Cette technologie s'appuie sur les variations séquence-dépendantes d'un courant électrique produites par le passage d'une molécule d'ADN à travers un pore protéique pour en déterminer sa séquence. Elle a pour atouts la simplicité et rapidité de la préparation des échantillons, la détection des bases modifiées, notamment les cytosines méthylées, et surtout la longueur des lectures générées —plusieurs dizaines à centaines de milliers de bases — permettant une détection fiable des variants de structure et la détermination de la phase des variants. Son utilisation en clinique est cependant limitée par la faible quantité de donnée produite par réaction comparée aux tailles des régions étudiées en génétique humaine, nécessitant de multiplier les réactions—et donc les coûts et la quantité de matériel nécessaire—pour atteindre des profondeurs de lecture suffisantes. L'enrichissement contrôlé informatiquement par échantillonnage adaptatif permet de s'affranchir de cette limite. Dans ce mode de séquençage novateur, des régions cibles sont spécifiées par leurs coordonnées génomiques sur un génome de référence et, durant la réaction, la séquence de chaque brin d'ADN analysé est déterminée en temps réel. Si celle-ci s'aligne sur les régions cibles, le brin est entièrement séquencé ; dans le cas contraire, il est éjecté du pore par inversion de la polarité de la membrane. Les données produites sont donc enrichies en séquence issues des régions d'intérêt sans préparation spécifique des bibliothèques de type capture ou amplification. Cette méthode permet d'atteindre, en 48h à partir de deux microgrammes d'ADN et une unique cellule de séquençage, des profondeurs de 20X sur une sélection de 570 gènes d'intérêt en oncologie et tout en produisant un profil pangénomique de méthylation et de variations du nombre de copies. La longueur des lectures obtenues, avec une médiane entre 10 et 30kb, permet la détermination à la base près de variants de structure complexes dans des régions difficilement accessibles avec les méthodes en lectures courtes. La flexibilité dans la détermination des régions cibles permet d'adapter celles-ci à chaque cas, d'un panel de gènes jusqu'au chromosome entier dans l'étude d'événements de grande taille. Dans cette étude pilote, le séquençage par nanopores couplé à l'échantillonnage adaptatif a permis d'identifier les points de cassure à la base près pour tous les cas testés d'une série de quinze tumeurs rhabdoïdes avec perte partielle ou totale du gène *SMARCB1*. Il a également révélé un réarrangement complexe d'*ATRX* sur un neuroblastome initialement vu comme simple délétion en NGS classique. Cette méthode d'enrichissement modulable à l'infini permet la détection des variants de structures par séquençage lectures longues en routine clinique, et pourrait compléter les techniques de NGS dans des indications qui doivent être définies.

Pièce jointe : hamza_assises_genetique_2022.docx

SS018 : Caractérisation moléculaire de remaniements de structure du génome dans des pathologies constitutionnelles : comparaison entre la cartographie optique du génome et le séquençage génome entier à lectures courtes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Yosra Lajmi Bahloul (1), Tuomo Mantere (2, 3), Faten Hsoumi (1), Kornelia Neveling (2), Céline Pebrel-Richard (4), Flavie Diguët (5), Pierre-Antoine Rollat-Farnier (5, 6), Alexander Hoischen (2, 7), Caroline Schluth-Bolard (5), Laïla El Khattabi (1, 8)

1. Médecine génomique, Hôpital Cochin, Paris, France
2. Human genetics, Radboud university medical center, Nijmegen, Pays-Bas
3. Laboratory of cancer genetics and tumor biology, Oulu university, Oulu, Finlande
4. Génétique chromosomique et moléculaire, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
5. Génétique, Hospices civils de Lyon, Bron, France
6. Cellule bio-informatique de la plateforme NGS, Hospices civils de Lyon, Bron, France
7. Department of Internal Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases, Radboud university medical center, Nijmegen, Pays-Bas
8. Institut Cochin U1016, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : cartographie optique, séquençage génome entier, variation de structure, remaniement équilibré, pathologie du développement

Résumé :

La caractérisation de remaniements de structures apparemment équilibrés revêt un intérêt certain pour les corrélations génotype-phénotype. La technique de référence pour leur détection reste aujourd'hui le caryotype standard mais qui présente une résolution bien trop faible (7-10Mb) ne permettant pas ce type de corrélation. Le séquençage génome entier à lectures courtes (srWGS) est de plus en plus utilisé en pratique clinique pour détecter les variations de séquence nucléotidiques mais il a également fait ses preuves dans la caractérisation de remaniements équilibrés (1). Or, des publications récentes montrent les limites du srWGS avec ~10% d'échecs d'identification de SVs connus (1,2). Nous avons récemment montré que la cartographie optique du génome (OGM) est très performante dans la détection d'anomalies chromosomiques de divers types (3). La présente étude vise à comparer les capacités de détection et de caractérisation de variations de structure entre l'OGM et le srWGS.

Nous avons réalisé ces deux analyses à partir d'échantillons de 15 patients, adressés pour troubles du développement/déficiência intellectuelle, et chez qui une anomalie chromosomique avait été identifiée par caryotype. Le srWGS a été réalisé en paired-end selon un protocole Illumina. Les outils Breakdancer v 1.4.5 et Svagga ont été utilisés pour l'analyse bioinformatique des variations de structure. L'OGM a été réalisée selon le protocole Bionano en utilisant un instrument Saphyr et les logiciels Bionano Solve et Access.

Parmi les 15 patients étudiés, dix avaient des translocations réciproques simples, un avait une inversion, un autre une insertion et trois patients portaient des réarrangements complexes. L'OGM a permis de détecter et caractériser les remaniements dans 13 cas sur 15 contre 10 cas sur 15 pour le srWGS. La résolution était quant à elle de l'ordre de la paire de base pour le srWGS contre 4 Kb en moyenne pour l'OGM, mais les points de cassure étaient concordants entre les deux techniques. Pour les trois cas caractérisés uniquement par OGM, les points de cassure interrompaient des gènes expliquant le phénotype des patients.

Au total, notre étude suggère que l'OGM permet un diagnostic moléculaire dans plus de cas que le srWGS. La résolution est néanmoins moindre comparée à celle du WGS mais elle ne change pas le diagnostic moléculaire et la corrélation génotype-phénotype. Avec la diminution du coût de l'OGM, cette technique pourrait être utilisée en complément du srWGS dans les pathologies du développement afin de permettre une analyse la plus complète possible du génome.

Pièce jointe : Abstract_Assises2022_Bionano_vs_srWGS_submitted.docx

SS019 : Diagnostic prénatal non invasif des maladies monogéniques par dosage relatif d'haplotype

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mathilde PACAULT (1, 2), Camille VEREBI (2), Magali CHAMPION (3), Lucie ORHANT (2), Alexandre PERRIER (2), Claude FEREC (1), Thierry BIENVENU (2), Romain DAVEAU (4), Juliette NECTOUX (2)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire et Histocompatibilité, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Brest, France
2. Service de Médecine Génomique des maladies de système et d'organe, AP-HP.Centre – Université de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France
3. MAP5 UMR8145, Université de Paris, CNRS, Paris, France
4. MOABI, Département I&D, DSI, La Plateforme de Bioinformatique de l'AP-HP, Paris, France

Mots clefs : Diagnostic prénatal non invasif, maladie monogénique, ADN circulant, cfDNA, RHDO, haplotype

Résumé :

Contexte. Pour diminuer les risques de perte fœtale liés au prélèvement invasif mis en œuvre lors du diagnostic prénatal des maladies génétiques, des méthodes non invasives de diagnostic prénatal ont été développées, basées sur l'étude de l'ADN fœtal circulant (cfDNA) dans le sang maternel. Le diagnostic prénatal non invasif pour les maladies monogéniques (DPNI) a été largement adopté par les patientes. Cependant, ses applications sont limitées à l'exclusion des variants pathogènes paternels ou *de novo*, l'étude de la transmission des variants maternels restant très complexe du fait de la présence prépondérante de l'ADN maternel environnant.

Objectif. Développer une méthode non invasive de diagnostic prénatal des maladies monogéniques, applicable quel que soit le mode de transmission ou la nature de l'anomalie génétique.

Méthode. Plus de 100 familles à risque de transmettre la mucoviscidose (transmission récessive, gène *CFTR*), la neurofibromatose de type 1 (transmission dominante, gène *NF1*), la myopathie de Duchenne (transmission récessive liée à l'X, gène *DMD*) ou l'hémophilie (transmission récessive liée à l'X, gènes *F8* ou *F9*) ont été incluses dans l'étude DANNI, en parallèle de leur parcours de soin classique de diagnostic prénatal. Plusieurs échantillons ont été recueillis pour chaque famille : l'ADN nucléaire des parents, l'ADN nucléaire d'un cas index (si disponible), l'ADN plasmatique maternel et l'ADN nucléaire du fœtus (obtenu par prélèvement invasif). Ces échantillons ont été séquencés par NGS après enrichissement par capture ciblée des séquences codantes des gènes d'intérêts et de SNP situés à +/- 2Mb. Notre approche méthodologique se déroule en plusieurs étapes, permettant 1/ de reconstruire les haplotypes parentaux afin d'identifier le(s) haplotype(s) à risque, lié(s) à la pathologie ; 2/ de déterminer précisément la fraction d'ADN fœtal dans le plasma maternel ; 3/ de détecter qualitativement l'allèle paternel transmis au fœtus ; 4/ de détecter quantitativement l'allèle maternel transmis au fœtus par dosage relatif d'haplotype (RHDO) ; 5/ de déduire le génotype fœtal, en tenant compte des scores qualité visant à déterminer la fiabilité des résultats obtenus.

Résultats. 78 grossesses issues de 67 familles ont été testées. Le terme de grossesse au moment du prélèvement de plasma maternel variait de 7,6 à 31 SA. La fraction fœtale dans l'ADN plasmatique variait entre 3,1% et 19,7%. Les haplotypes parentaux ont pu être reconstitués dans 100% des cas à partir de la comparaison avec l'ADN d'un cas index ou de l'ADN du fœtus. L'étude de la transmission des haplotypes parentaux a permis d'obtenir un résultat conclusif et concordant avec le statut fœtal attendu dans 62/67 (93 %) des cas de DPNI, non conclusif dans 5/67 (7%) des cas et conclusif discordant dans 0/67 (0%) des cas.

Conclusion. Cette étude montre la faisabilité du dépistage prénatal non invasif des maladies monogéniques.

SS020 : L'examen foetopathologique a-t-il un intérêt après séquençage d'exome en prénatal ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Roxana BORGHESE (1), Nathalie ROUX (1), Giulia PETRILLI (1), Joana BENGHOA (1), Alissandre LECORDIER (2), Romain NICOLLE (3), Amale ACHAIIA (3), Sophie CHUON (3), Zaina AIT ARKOUH (3), Giulia BARCIA (3), Sophie RONDEAU (3), Juliette NECTOUX (4), Clémence MOLAC (5), Sarah GROTTU (5), Vassilis TSATSARIS (6), Emmanuelle PANNIER (6), Yves VILLE (7), Emmanuel SPAGGIARI (7), Valérie MALAN (3), Marie-Paule BEAUJARD (3), Aurélie COUSSEMENT (8), Geneviève BAUJAT (3), Caroline MICHOT (3), Valerie CORMIER-DAIRE (3), Bettina BESSIERES (3), Laurence LOEUILLLET (3), Julie STEFFANN (3), Jeanne AMIEL (3), Tania ATTIE-BITACH (3)

1. Médecine génomique des maladies rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris, France
2. étudiante M2 conseil génétique et médecine prédictive, étudiante M2, Marseille, France
3. Médecine génomique des maladies rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris, France
4. Médecine génomique des maladies de système et d'organe, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France
5. Génétique clinique, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France
6. Service d'obstétrique, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France
7. Service d'obstétrique et de médecine fœtale, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris, France
8. Service de cytogénétique, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France

Mots clefs : séquençage d'exome, diagnostic prénatal, examen foetopathologie

Résumé :

L'évaluation du pronostic des anomalies détectées en cours de grossesse est souvent un défi pour les équipes de CPDPN. Il se base sur le type, la sévérité, le nombre de malformations et sur d'éventuelles hypothèses de diagnostic syndromique. Un diagnostic génétique peut aider à déterminer le pronostic et orienter les décisions relatives à la grossesse. Après une ACPA recherchant un déséquilibre génomique, un séquençage d'exome (SE) est de plus en plus souvent discuté au sein des CPDPN, en particulier lorsque les couples sont confrontés à une incertitude diagnostique et pronostique pour décider de poursuivre ou non la grossesse.

Notre expérience de SE prénatal sur signe d'appel échographique depuis 20 mois inclut 45 patientes. Un **diagnostic moléculaire a été réalisé dans 15 cas** (33%) avec poursuite de la grossesse dans 7 cas (gènes *DCC*, *DYNC2H1*, *OFD1*, *SLC26A3*, *COL1A1*, *ODAD4*), montrant que le SE prénatal s'intègre également dans une politique nataliste en éclairant sur les modalités de prise en charge du nouveau-né. Sur les 8 interruptions médicales de grossesses (IMG), la décision résultait du SE dans 6 cas. **Parmi les sans diagnostic**, 22 grossesses ont été poursuivies et 2 diagnostics ont été guidés par l'examen clinique post-natal et relecture ciblée du SE (*GPC3*) ou par une autre technique (Silver-Russell); 5 IMG ont été réalisées sur la base de l'imagerie. En cas d'IMG, un examen foetopathologique (EFP) est systématiquement proposé. Dans la mesure où les analyses génétiques sont conduites en amont de l'IMG, l'examen foetopathologique est-il encore indiqué ?

Parmi les 13 cas d'IMG, 9 fœtus ont bénéficié d'un EFP. Parmi les cas avec diagnostic, l'EFP a toujours conforté le diagnostic moléculaire, en particulier grâce à l'examen morphologique de la face (*KMT2D*, *FLT4*, *SOX9*, *PUF60*, *SLC25A24*) et a rectifié le cadre nosologique une fois (immobilisme - *TTN*). Trois couples n'ont pas souhaité l'EFP après le diagnostic et il persiste une description incomplète (ACC isolée, *CDH2*), ou au moins un signe non rapporté dans le syndrome retenu (hydramnios, *SKI*; HCN, *CREBBP*). Pour le cas sans diagnostic et sans EFP, les anomalies cérébrales n'ont pu être précisées et la poursuite des explorations par séquençage de génome PFMG n'a donc pu être réalisée.

L'interprétation de certaines variations reste plus difficile en prénatal en raison du **phénotype fœtal souvent partiel** et de la **méconnaissance de certains signes prénataux** pour beaucoup de syndromes. Notre expérience avec un délai de réponse d'un mois montre un taux de diagnostic supérieur à 30% apportant une aide à la décision pour les couples. L'EFP est d'autant plus important que le phénotype est incomplet ou atypique, mais le reste pour améliorer la description des signes prénataux de syndromes rares. En l'absence de diagnostic, il représente toujours une étape cruciale pour un phénotypage complet et précis permettant des hypothèses diagnostiques et la poursuite des explorations génétiques.

Pièce jointe : Exome prénatal Assises v4.docx

SS021 : Quelle est la valeur de la détection d'anomalies chromosomiques autres que les trisomies communes par analyse de l'ADN libre circulant dans le sang maternel ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Camille Verebi (1), Erika Launay (2), Céline Dupont (3), Jonathan Rosenblatt (4), Morgane Valentin (5), Lionel Carbillon (6), Pierre François Ceccaldi Carp (7), Jean Louis Benifla (8), Geneviève Quenum (9), Jean-Marie Jouannic (10), Audrey Rosefort (11), Marc Dommergues (12), Aurélie Coussement (1), Vassilis Tsatsaris (13), Olivier Picone (14), Marie-Paule Beaujard (15), Yves Ville (16), Aline Receveur (17), Alexandre Vivanti (18), Hanane Bouchghoul (19), Yosra Lajmi Bahloul (1), Mathilde Barrois (13), Jocelyn Brayet (20), Pascal Chambon (21), Laïla El Khattabi (1, 22)

1. Médecine génomique, Hôpital Cochin, Paris, France
2. Laboratoire de Cytogénétique, CHU Rennes, Rennes, France
3. Laboratoire de Cytogénétique, Hôpital Robert Debré, Paris, France
4. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Robert Debré, Paris, France
5. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Bichat, Paris, France
6. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Jean Verdier, Bondy, France
7. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Beaujon, Clichy, France
8. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Lariiboisière, Paris, France
9. Génétique chromosomique, Hôpital Trousseau APHP.Sorbonne Université, Paris, France
10. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Trousseau APHP.Sorbonne Université, Paris, France
11. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Tenon, Paris, France
12. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
13. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Cochin, Paris, France
14. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France
15. Médecine génomique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
16. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
17. Laboratoire de Cytogénétique, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France
18. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France
19. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Kremlin Bicêtre, Kremlin Bicêtre, France
20. Plateforme bioinformatique MOABI, APHP, Paris, France
21. Génétique chromosomique et moléculaire, CHU Rouen, Rouen, France
22. Institut Cochin U1016, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : Dépistage prénatal non invasif, ADN libre circulant, trisomie 21, analyse génome entier, trisomies rares, anomalies segmentaires

Résumé :

Le dépistage prénatal non invasif (DPNI) de la trisomie 21 par analyse de l'ADN libre circulant (ADNlc T21) fait aujourd'hui partie intégrante du paysage du dépistage prénatal en France. Dans les grossesses singletons, il est indiqué en 2^{ème} ligne, sauf cas particuliers, devant un risque calculé par les marqueurs sériques maternels supérieur ou égal à 1/1000. Au moins 90% des tests ADNlc T21 réalisés aujourd'hui en France sont basés sur une analyse pangénomique ce qui permet, sous réserve d'une analyse bioinformatique appropriée, de détecter d'autres déséquilibres chromosomiques que les trisomies communes (21, 18 et 13). Or, peu d'études ont évalué ses performances dans ces anomalies en pratique clinique et aucune ne l'a fait à partir du test NIPT VeriSeq v2 utilisé dans plus de 90% des cas en France.

L'objectif principal de cette étude est d'estimer la valeur prédictive positive (VPP) du test ADNlc utilisant la technique NIPT VeriSeq, pour les trisomies rares et les anomalies segmentaires dans les grossesses singletons à risque élevé à modéré. L'objectif secondaire est d'évaluer l'incidence de ces anomalies. Nous avons donc mené une étude rétrospective multicentrique basée sur l'analyse des résultats DPNI de trois centres académiques, la plateforme DPNI de l'APHP à Cochin, la plateforme du CHU de Rennes et celle du CHU de Rouen. Seules les grossesses singletons ont été incluses et seules les trisomies rares, dont le rendu est recommandé par l'association des cytogénéticiens de la langue française (ACLF), ainsi que les anomalies segmentaires de plus de 7 Mb ont été évaluées.

Depuis Mars 2021, date de mise en place dans nos centres de la 2^{ème} version de NIPT VeriSeq permettant la détection d'autres anomalies que les trisomies communes, nous avons détecté 69 anomalies chromosomiques parmi les 5081 DPNI réalisés chez des singletons, dont 21 trisomies rares de la liste de l'ACLF, 37 anomalies segmentaires et 11 situations d'anomalies multiples. Parmi les 69 anomalies détectées, 22 ont été signalées dans le compte-rendu et 13 d'entre elles ont été rendues en échec. La collecte des issues de grossesse est toujours en cours mais d'après nos résultats préliminaires la VPP pour les trisomies rares est inférieure à 10% et celle pour les anomalies segmentaires est d'environ 25%.

Le rendu d'une anomalie chromosomique autre que les trisomies communes détectée au décours d'un dépistage par ADNlc T21 est loin d'être trivial encore aujourd'hui en partie en raison de l'absence de données précises sur la VPP dans notre population. Notre étude sera donc d'une grande utilité pour une information la plus complète possible aux patientes et aux cliniciens.

Pièce jointe : Abstract_Assises2022_DPNI_anos_autres.docx

SS022 : Détermination prénatale non invasive du génotype fœtal chez des femmes enceintes présentant un diabète monogénique MODY-GCK : étude de faisabilité chez 24 patientes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Juliette Nectoux (1), Camille Verebi (1), Romain Daveau (2), Amélie Launois (1), Lucie Orhant (1), Gwendoline Leroy (3), Magali Champion (4), Delphine Bouvet (3), Cécile Saint-Martin (3), Cécile Ciangura (5), Christine Bellanné-Chantelot (3)

1. Service de Médecine Génomique des maladies de système et d'organe, AP-HP.Centre, Hôpital Cochin, Université de Paris, Paris, France
2. MOABI, Plateforme Bioinformatique, AP-HP, Département I&D, DSI, Paris, France
3. Département de Génétique Médicale, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France
4. MAPS, UMR8145, Université de Paris, Paris, France
5. Service de Diabétologie, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France

Mots clefs : Dépistage prénatal non-invasif, ADN fœtal libre circulant, diabète MODY, GCK, maladie autosomique dominante

Résumé :

Contexte. Le diabète MODY-GCK est la conséquence de variants hétérozygotes perte de fonction du gène de la glucokinase (GCK) se traduisant par une diminution de la sécrétion d'insuline. L'hyperglycémie (HG) associée au MODY-GCK étant modérée et stable au cours de la vie, aucun traitement antidiabétique n'est nécessaire en dehors de la grossesse. La particularité du MODY-GCK est que le traitement de l'HG maternelle au cours de la grossesse dépend du génotype GCK du fœtus. Si le fœtus a hérité du variant GCK maternel, sa croissance est normale car le niveau de glycémie auquel son insulinosécrétion est déclenchée est le même que celui de sa mère, le traitement de l'HG maternelle est donc inutile. En revanche, si le fœtus n'a pas hérité du variant GCK maternel, l'insulinosécrétion est augmentée en réponse à l'HG maternelle, ce qui accélère la croissance fœtale et augmente de 50% le risque de macrosomie. A ce jour, le dépistage prénatal non invasif du diabète MODY-GCK n'est pas disponible et la décision de traiter ou pas l'HG maternelle est difficile.

Objectif. Développer une méthode de détermination non-invasive du génotype GCK fœtal basé sur l'analyse de l'ADN fœtal libre circulant.

Méthodes. Etude ancillaire d'un PHRC national sur le diabète MODY-GCK ayant permis de collecter l'ADN plasmatique maternel et les ADN nucléaires des parents et de l'enfant à la naissance. Approche méthodologique basée sur l'analyse des données de séquençage à haut débit d'un panel « in house » de gènes incluant les régions codantes de GCK et des SNP situés à ± 2 Mb du locus d'intérêt, ayant permis (i) la reconstruction des haplotypes parentaux afin d'identifier l'haplotype maternel à risque et (ii) la détermination de l'haplotype maternel transmis au fœtus par dosage relatif d'haplotypes (RHDO) dans le plasma maternel.

Résultats. 24 femmes porteuses de variants distincts de GCK ont été analysées. L'ADN plasmatique a été extrait à 16 SA [12-25]. La fraction fœtale de l'ADN plasmatique a été estimée à partir de l'analyse des allèles paternels plasmatiques et variait entre 4,5% et 19,4%. Le nombre de SNPs informatifs au locus GCK pour la détermination des haplotypes maternels était de 404 [95-715]. Les résultats préliminaires de 12 cas pour lesquels l'ADN nucléaire d'un cas index était disponible montrent que notre approche a été conclusive dans 91,7% (11/12) des cas. Le test a prédit 3 fœtus porteurs de l'haplotype maternel à risque parmi les 11 cas conclusifs. La comparaison de ces résultats avec le génotype de l'enfant à la naissance montre un taux de concordance de 100%.

Conclusion. Cette étude montre la faisabilité du dépistage prénatal non invasif du diabète MODY-GCK. Le bénéfice majeur attendu de la détermination prénatale du génotype fœtal GCK sera d'adapter la prise en charge thérapeutique de la grossesse en connaissance du génotype fœtal et d'éviter ainsi à 50% des femmes avec un diabète MODY-GCK un traitement par insuline non justifié.

SESSIONS SIMULTANÉES 04 - Diagnostic prénatal, diagnostic pré-implantatoire, dépistage prénatal non invasif

Céline MOUTOU

SS023 : Etude de faisabilité du Diagnostic Préimplantatoire pour maladies monogéniques par séquençage haut débit.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Emmanuelle KIEFFER (1), Nadia BIHEMI (1), Sarah DONAT (1), Julien TARABEUX (2), Samuel NICAISE (3), Nicolas BECKER (4), Catherine CELEBI (4), Jean MULLER (3, 5), Antony LE BECHEC (3), Céline MOUTOU (6, 5)

1. UF de diagnostic préimplantatoire des HUS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, STRASBOURG, France
2. Laboratoire de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, STRASBOURG, France
3. Unité de Bioinformatique médicale appliquée au diagnostic, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, STRASBOURG, France
4. Laboratoire de Biologie de la Reproduction, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, STRASBOURG, France
5. , Université de Strasbourg, STRASBOURG, France
6. UF de Diagnostic préimplantatoire des HUS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, STRASBOURG, France

Mots clefs : Diagnostic Préimplantatoire, NGS, maladies monogéniques

Résumé :

En France, le Diagnostic Préimplantatoire (DPI) pour maladies monogéniques repose actuellement sur la technique de PCR multiplex. L'analyse familiale de marqueurs microsatellites, et éventuellement de la mutation, permettent l'haplotypage et le diagnostic sur les embryons lors du DPI. Une mise au point couple-spécifique est souvent nécessaire et pose parfois des difficultés (manque d'informativité des marqueurs de la région, double-indications, mutations *de novo* ...). Afin de répondre au plus grand nombre de demandes de DPI pour une indication donnée, nous proposons une approche par séquençage haut-débit (NGS) ciblé pour le DPI de certaines maladies monogéniques, basée sur l'analyse de Single Nucleotide Polymorphism (SNP, analyse indirecte) et des exons codants de certains gènes (analyse directe).

Cette approche nécessite :

- une quantité d'ADN importante, obtenue après amplification de tout le génome (MDA) rendue possible par la biopsie embryonnaire au stade blastocyste pour récolter des échantillons pluricellulaires (trophectoderme), afin de réduire le risque d'Allele DropOut (ADO) ;
- des outils bioinformatiques permettant une analyse ciblée sur le gène d'intérêt dans le cadre d'un panel multi-gènes puisque la loi française restreint l'analyse sur les embryons à la région concernée par la demande de DPI.

Nous avons développé un panel ciblé de 38 régions incluant des centaines de SNP par région et les exons codant de 24 gènes soit environ 16000 cibles. Le séquençage est réalisé sur la plateforme NextSeq550 (Illumina) et l'analyse est limitée à la région d'intérêt grâce au développement d'une application spécifique au DPI au sein du pipeline bioinformatique STARK.

Une vingtaine de familles pour lesquelles un DPI a déjà eu lieu à Strasbourg a été sélectionnée pour la validation de la technique. La première étape consiste en l'analyse de trios (le couple et un apparenté avec mutation) afin de vérifier la détection des mutations le cas échéant et d'évaluer le niveau d'informativité des SNP situés dans la région d'intérêt. Une partie de l'haplotypage peut ainsi être faite en amont de l'étude sur les embryons. La deuxième étape consiste en la réanalyse d'embryons issus de DPI pour ces couples (une cinquantaine d'embryons non transférables ou d'échantillons ayant subi une amplification génome entier dans le cadre de la tentative de DPI) et permettra de vérifier la concordance des diagnostics obtenus par PCR multiplex et par NGS.

A l'heure actuelle, la concordance du statut de 7 embryons issus de DPI pour 4 familles avec des indications variées (autosomique dominante, récessive ou liée à l'X) a été validée et l'analyse des autres échantillons est en cours.

Si ces résultats sont confirmés, cette nouvelle approche devrait permettre de simplifier la validation technique et de réduire le délai avant tentative pour des couples difficiles à prendre en charge avec la technique traditionnelle.

SS024 : Projet pilote national ANDDI-PRENATOME d'exome en diagnostic prénatal : taux diagnostique de 43% en première intention dans un délai médian de 28 jours

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Frédéric Tran Mau-Them (1, 2), Anne-Sophie Denommé-Pichon (1), Hana Safradou (1), Ange-Line Bruel (2, 1), Antonio Vitobello (2, 1), Sophie Nambot (3, 2), Julian Delanne (3), Aurore Garde (3), Caroline Racine (3), Victor Couturier (1), Valentin Bourgeois (1), Arthur Sorlin (1), Sebastien Moutton (4), Chloé Quelin (5), Marie Legendre (6), Cindy Colson (7), Anne-Claire Brehin (8), Alban Ziegler (9), Audrey Putoux (10), Alinoe Lavillaureix (5), Anne-Marie Guerrot (8), Jeanne Amiel (11), Caroline Rooryck-thambo (12), Carine Abel (10), Patricia Blanchet (13), Magali Gorce (9), Godelieve Morel (5), Alice Goldenberg (8), Nicolas Gruchy (14), Melanie Fradin (5), Agnes Guichet (9), Odile Boute (15), Elise Schaefer (16), Gabriella Vera (8), Catherine Vincent-Delorme (7), Rodolphe Dard (17), Christine Francannet (18), Estelle Colin (19), Marie Vincent (20), Bertrand Isidor (20), Sylvie Odent (5), Emilie Tisserand (2), Philippine Garret (1), Yannis Duffourd (4), Christophe Philippe (21, 22), Laurence Faivre (3, 2), Christel Thauvin (23, 2)

1. Unité Fonctionnelle 6254 d'Innovation diagnostique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
2. Inserm - Université de Bourgogne UMR1231 GAD, CHU Dijon, Dijon, France
3. Centre de Référence maladies rares « Anomalies du Développement et syndrome malformatifs » de l'Est, CHU Dijon, Dijon, France
4. Service de Génétique des Anomalies du Développement, CHU Dijon, Dijon, France
5. Service de Génétique Clinique, CHU Rennes, Rennes, France
6. Service de Génétique Clinique, CHU Paris Est, Paris, France
7. Service de Génétique Clinique, CHRU Lille, Lille, France
8. Service de Génétique Clinique, CHU Rouen, Rouen, France
9. Service de Génétique Clinique, CHU Angers, Angers, France
10. Service de Génétique Clinique, CHU Lyon, Lyon, France
11. Service de Génétique Clinique, CHU Necker-Enfants Malades, Paris, France
12. Service de Génétique Clinique, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
13. Service de Génétique Clinique, CHU Montpellier, Montpellier, France
14. Service de Génétique Clinique, CHU Caen, Caen, France
15. Service de Génétique Clinique, CHU Lille, Lille, France
16. Service de Génétique Clinique, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
17. Service de Génétique Clinique, CHI Poissy, Poissy, France
18. Service de Génétique Clinique, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
19. Service de Génétique Clinique, CHU Dijon, Dijon, France
20. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
21. Laboratoire de Cytogénétique et Génétique Moléculaire, CHU Dijon, Dijon, France
22. Unité Fonctionnelle d'Innovation diagnostique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
23. Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Diagnostic prénatal, Séquençage d'exome

Résumé :

Introduction: Le diagnostic prénatal (DPN) de maladies génétiques à expression échographique est un véritable défi médical puisque la découverte d'anomalies échographiques anténatales est fréquente (5 à 10% des grossesses). Actuellement, en France, le DPN repose sur des examens d'imagerie ou des investigations infectieuses, métaboliques, immunologiques et génétiques (caryotype, ACPA et séquençage éventuel de gènes ciblés lorsqu'ils sont disponibles dans un délai compatible avec la grossesse). Le caryotype identifie une anomalie chromosomique causale chez environ 20 à 30% des fœtus avec anomalie du développement (AD) avec une augmentation de 3 à 6.5% par ACPA. Malgré le développement du séquençage haut débit d'exome (ES) et de génome (GS), peu de pays se sont actuellement lancés dans l'ES/GS en DPN, à cause des contraintes de délai court de rendu de résultats et de la difficulté d'interprétation des données génomiques en présence de données cliniques parcellaires, parfois réduites aux données d'imagerie anténatale.

Nous présentons les résultats préliminaires du projet pilote ANDDI-PRENATOME dédié à l'étude de la faisabilité d'une analyse d'ES en DPN chez des fœtus avec anomalies échographiques.

Méthodes: Lors du diagnostic échographique (10-34SA) de 2 anomalies majeures, ou 1 anomalie majeure et 1 anomalie mineure, ou 1 anomalie (majeure ou mineure) avec forte suspicion de cause génétique, un ES en trio est réalisé en urgence sur liquide amniotique, en parallèle ou après ACPA. Le délai de rendu était fixé à un maximum de 42 jours. Seules les variations classe 5, 4 et 3+ en lien avec le phénotype échographique sont rendues au clinicien.

Résultats: En 2 années, 100 grossesses (15 centres) sont incluses. L'ES est réalisé en 1^{ère} intention chez 75/100 et après ACPA normale chez 25/100. Entre la réception de l'échantillon fœtal par notre laboratoire et la date de compte-rendu au clinicien, le délai médian est de 28 jours. Le taux diagnostique de l'ES est de 43% (33/77) en 1^{ère} intention et de 22% (4/18) après ACPA. En 1^{ère} intention, l'ES identifie systématiquement les 6 CNV trouvés par l'ACPA. Au final, un diagnostic causal est identifié chez 39 fœtus (39 SNV et 6 CNV), de même que 5 variations 3+. 23/45 variations de classes 4 et 5 sont survenues *de novo*. 17/90 grossesses étant interrompues avant le rendu des résultats. Un pronostic vital et/ou neurodéveloppemental défavorable est identifié dans 51% des grossesses avec résultat positif.

Conclusion: L'ES en DPN est réalisable avec des délais de rendus raisonnables et un intérêt certain pour la prise en charge de la grossesse. Dans les AD, le taux diagnostique apparaît semblable à celui de la période postnatale. La majorité de causes sporadiques rend indispensable l'analyse *en trio*. Son application à plus grande échelle avec notamment une étude de son impact sur l'organisation du système de soins et le parcours de soins doit par ailleurs être menée avant d'envisager son implémentation en routine.

SS025 : Premières estimations du risque de cancer gastrique diffus chez les porteurs de variants pathogènes constitutionnels du gène CTNNA1

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marie Coudert (1), Youenn Drouet (2, 3), Hélène Delhomelle (4), Magali Svrcek (5), Patrick Benusiglio (6), Florence Coulet (6), Dana Farengo Clark (7), Bryson W Katona (8), Liselotte P van Hest (9), Lizet Van der Kolk (10), Annemieke Cats (11), Jolanda M van Dieren (11), Bitá Nehoray (12), Thomas Thomas Slavin (13), Isabel Spier (14), Robert Hüneburg (15), Silvana Lobo (16, 17), Carla Oliveira (17), Lise Boussemart (18), Laure Masson (19), Jean Chiesa (20), Mathias Schwartz (21), Bruno Buecher (22), Lisa Golmard (21), Anne Marie Bouvier (23), Valérie Bonadonna (24), Dominique Stoppa-Lyonnet (21, 25), Chrystelle Colas (21, 26)

1. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France
2. Département Prévention et Santé Publique, centre Léon Bérard, Lyon, France
3. UMR 5558 LBBE, Université de Lyon, Villeurbanne, France
4. Service de Génétique, Institut Curie, Saint Cloud, France
5. Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, Hôpital Saint-Antoine AP-HP, Paris, France
6. Département de Génétique, GH Pitié-Salpêtrière AP-HP, Paris, France
7. Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Etats-Unis
8. Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Etats-Unis
9. Department of Clinical Genetics, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas
10. Family Cancer Clinic, the Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Pays-Bas
11. Department of gastrointestinal oncology, the Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Pays-Bas
12. Division of Clinical Cancer Genomics, City of Hope, Duarte, Etats-Unis
13. Departments of Medical Oncology and Population Sciences, City of Hope, Duarte, Etats-Unis
14. Institute of Human Genetics / National Center for Hereditary Tumor Syndromes, University Hospital Bonn, Bonn, Allemagne
15. Department of Internal Medicine /National Center for Hereditary Tumor Syndromes, University Hospital Bonn, Bonn, Allemagne
16. i3S , Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal
17. IPATIMUP, Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Porto, Portugal
18. Service de Dermatologie, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, Nantes, France
19. Dermatologie, CHU de Rennes, Rennes, France
20. Génétique, CHRU Hôpital Caremeau, Nîmes, France
21. Département de Génétique, Institut Curie, Paris, France
22. Département de Génétique, PSL Research University, Institut Curie, PARIS, France
23. Réseau FRANCIM (réseau Français des registres du cancer), (réseau Français des registres du cancer), Toulouse, France
24. Unité Clinique d'Oncologie Génétique, Centre Léon-Bérard, Lyon, France
25. Université de Paris, Université de Paris, Paris, France
26. GENTURIS, European Reference Network on Genetic Tumor Risk Syndromes, Paris, France

Mots clefs : Cancer gastrique diffus, CTNNA1, risques

Résumé :

CDH1 est le gène le plus connu impliqué dans la prédisposition au cancer gastrique diffus héréditaire. Des variants pathogènes du gène *CTNNA1* ont également été mis en évidence dans des familles répondant aux critères classiques de cette prédisposition. La prise en charge de ces familles est calquée sur celle de *CDH1*, cependant, jusqu'à présent, aucune estimation des risques tumoraux n'était disponible.

L'objectif de notre travail était d'évaluer le risque de cancer gastrique diffus associé aux variants pathogènes de *CTNNA1* dans un contexte de cancer de l'estomac. Les auteurs de familles publiées ont été contactés pour mettre à jour leurs données et d'autres familles *CTNNA1* non publiées ont été identifiées grâce à des collaborations internationales.

Des analyses de liaison avec la méthode du LOD-score sous différents paramètres ont été utilisées pour évaluer la coségrégation des variants de *CTNNA1* avec le cancer gastrique dans 13 familles informatives. Le risque cumulé de cancer gastrique selon l'âge pour les porteurs de variants a été estimé par la méthode de vraisemblance restreinte au génotype (GRL), qui tient compte des individus non génotypés et qui corrige les biais de sélection des familles pour obtenir des estimations non biaisées. Les données d'incidence de CG dans la population générale ont été fournies par le registre épidémiologique FRANCIM. La courbe d'incidence de Kaplan-Meier et les ratios d'incidence standardisés (SIR) ont également été calculés. Une stratégie "leave-one-out" a été utilisée pour mesurer l'incertitude de ces estimations.

Les risques cumulés de cancer gastrique diffus à 80 ans pour les porteurs de variants pathogènes de *CTNNA1* sont respectivement de 49%, 57% et 77% avec les méthodes GRL Weibull, GRL Non Paramétrique et Kaplan Meier. Les risques relatifs par rapport à la population générale atteignent des valeurs particulièrement élevées aux âges précoces et diminuent avec l'âge. A 40 ans, ils sont égaux à 65, 833 et 21574 respectivement avec les méthodes GRL Weibull, GRL NP et SIR. L'estimation de l'incertitude par la méthode "leave-one-out" confirme la cohérence des estimations obtenues par la méthode GRL.

Il s'agit de la plus grande série de familles *CTNNA1* qui fournit les premières estimations de risques de cancer gastrique diffus avec une méthodologie s'affranchissant des biais de sélections. Ces données sont en faveur de l'inclusion du gène *CTNNA1* dans les panels diagnostiques et permettront d'étayer les discussions concernant la prise en charge des personnes porteuses des variants de ce gène.

SS026 : Rapport d'activité de l'Institut national du cancer sur le dispositif national d'oncogénétique : bilan 2019 - 2020 et projet sur l'évaluation du dispositif

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sophie DEVEAUX (1), Sophie LE RICOUSSE (1), Alain EYCHENE (2)

1. Département Biologie, transfert et innovations, Institut national du cancer, Boulogne Billancourt, France
2. Pôle Recherche et Innovation, Institut national du cancer, Boulogne Billancourt, France

Mots clefs : Dispositif national d'oncogénétique, activités 2019 et 2020, projet état des lieux et évaluation

Résumé :

Près de 5 % des cancers diagnostiqués sont liés à des formes héréditaires de cancer. En France, le diagnostic de ces prédispositions est mis en œuvre dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique. En 2019 (recueil de l'activité 2020 en cours), celui-ci s'organisait autour de :

- 145 sites de consultation répartis dans 101 villes sur l'ensemble du territoire (métropole et départements d'outre-mer) ;
- 25 laboratoires historiquement connus de l'Institut, en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits au cours des consultations (ne prend pas en compte les laboratoires privés) ;
- 17 centres experts de suivi auxquels sont adressées les personnes à haut risque de cancer.

Au terme du bilan du 3ème Plan Cancer (2014-2019), des améliorations sont évidentes comme le nombre annuel de consultations qui a été multiplié par 1,5 entre 2014 et 2019 (progressant de 56 897 à 87 367), une meilleure structuration en région, la réduction globale du délai d'obtention d'un premier rendez-vous de consultation et du délai de rendu des résultats par les laboratoires, la mise en place des procédures de prise en charge accélérée pour les situations urgentes et une meilleure qualité du suivi.

Les bilans 2019 et 2020 (dont les conséquences de la crise sanitaire liées à la COVID-19) seront présentés plus en détails.

Malgré la forte augmentation de l'activité en 2019, plusieurs coordonnateurs des réseaux d'oncogénétique alertent sur les limites du système et sur le manque de moyens, en particulier humain, pour répondre à la demande croissante, avec le risque d'augmenter à nouveau les délais. En effet, la demande ne peut que continuer à croître, conséquence du développement de la médecine de précision comme par exemple les nouvelles indications pour les inhibiteurs de PARP, et de la mise en place du Plan France Médecine Génomique 2025.

Il est aujourd'hui nécessaire d'adapter le dispositif d'oncogénétique pour être en mesure :

- de maîtriser les délais d'obtention des rendez-vous de consultations et des analyses génétiques ;
- de proposer des traitements innovants aux patients porteurs d'une altération génétique constitutionnelle ;
- d'assurer l'équité d'accès et de recours pour toutes les personnes susceptibles de présenter une prédisposition héréditaire au cancer ;
- d'offrir un suivi personnalisé et approprié au niveau de risque.

Dans le cadre de la stratégie décennale, les consultations d'oncogénétique devraient bénéficier d'un financement supplémentaire. Par ailleurs, et pour répondre aux objectifs définis précédemment, l'Institut national du cancer réalise un état des lieux et une évaluation du dispositif (consultation et suivi). L'Institut souhaite émettre des préconisations pour améliorer le dispositif, tant sur l'organisation que sur un éventuel modèle de financement plus adaptés aux évolutions récentes et attendus du parcours en oncogénétique. Ces recommandations permettront d'appuyer nos échanges ultérieurs avec la DGOS.

Pièce jointe : SDeveaux INCa Assises 2022 oncogénétique.pdf

SS027 : Le Groupe Génétique et Cancer actualise les recommandations françaises concernant les panels de gènes analysés dans les recherches de prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jessica MORETTA (1), Capucine Delnatte (2), Valérie Bonadona (3, 4), Pascaline Berthet (5), Virginie Bubien (6), Olivier Caron (7), Odile Cohen-Haguenauer (8), Chrystelle Colas (9, 10), Carole Corsini (11), Antoine De Pauw (9), Sophie Dussart (12), Christine Lasset (13, 14), Elisabeth Luporsi (15), Christine M Maugard (16, 17), Nadine Andrieu (18, 19), Catherine Noguès (1, 20)

1. Oncogénétique - Département d'Anticipation et de Suivi des Cancers, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
2. Unité d'oncogénétique, ICO-Centre René Gauducheau, Saint Herblain, France
3. Unité Clinique d'Oncologie Génétique, Centre Léon Bérard , Lyon , France
4. CNRS, LBBE UMR 5558, Université Lyon 1, Lyon, France
5. Département de BioPathologie, Centre François Baclesse, Caen, France
6. Unité d'oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux, France
7. Département de Médecine Oncologique, Gustave Roussy et Université Paris-Saclay, Villejuif, France
8. Oncogénétique, GH Saint-Louis Lariboisière Fernand Widal , Paris, France
9. Service de génétique , Institut Curie, Paris, France
10. Inserm U830, DNA Repair and Uveal Melanoma (D.R.U.M.), Institut Curie, Paris, France
11. Département de génétique médicale, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier, Montpellier, France
12. Unité Clinique d'Oncologie Génétique, Centre Léon Bérard , Lyon, France
13. CNRS, LBBE UMR 5558, Université Lyon 1, Villeurbanne, France
14. Unité de prévention et Epidémiologie Génétique, Département de santé publique, Centre Léon Bérard , Lyon, France
15. Oncologie Médicale et Oncogénétique, CHR Metz-Thionville – Hôpital de Mercy, Metz, France
16. Unité de Génétique Oncologique Moléculaire, Département d'Oncobiologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
17. Service de Génétique Oncologique Clinique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
18. INSERM U900 , Institut Curie, Paris, France
19. PSL Research University, Ecole des Mines Paritech Paris, Paris, France
20. INSERM, IRD, SESSTIM, Aix Marseille Univ, Marseille, France

Mots clefs : Panel de gènes, cancers héréditaires, cancer du sein, cancer de l'ovaire, recommandations, conseil génétique

Résumé :

Contexte

En 2018, le Groupe Génétique et Cancer GGC (UNICANCER) a publié les recommandations françaises pour l'analyse de 13 gènes identifiés dans le cadre de la prédisposition héréditaire au cancer du sein ou de l'ovaire et reconnus d'utilité clinique : *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM*. Les variants constitutionnels pathogènes (VCP) de ces 13 gènes sont associés à un risque de cancer du sein ou de l'ovaire au moins 4 fois supérieur au risque de la population générale, permettant de proposer une prise en charge clinique spécifique en termes de dépistage et de prévention, ainsi que des tests génétiques pré symptomatiques dans les familles. Il a alors été recommandé de poursuivre des études d'épidémiologie génétique afin d'estimer plus précisément les risques de cancer associés à un ensemble de gènes, retenus ou non dans le panel GGC en 2018, et de réaliser une veille bibliographique compte tenu de la rapidité d'évolution des connaissances.

Méthodologie

En 2021, un groupe de travail composé de membres du GGC a entrepris une analyse critique des articles publiés durant les 5 dernières années et en particulier les publications sur des populations non sélectionnées, c'est-à-dire non enrichies en cancers familiaux ou en cancers de survenue précoce.

Résultats

Il sera présenté l'analyse bibliographique réalisée par ce groupe de travail et l'actualisation des données concernant notamment les risques de cancers du sein associés aux VCP des gènes *RAD51C*, *RAD51D*, *ATM*, ainsi que sur les risques de cancers de l'ovaire associés aux VCP du gène *PALB2*.

Perspectives

Grâce à ce travail qui se poursuit sur d'autres gènes d'intérêt (*CHEK2* entre autres), les recommandations du GGC de dépistage, de prévention et de conseil génétique dans les familles seront actualisées. Dans la continuité, compte-tenu de la multiplicité des publications sur les scores de risques polygéniques de ces 5 dernières années, une attention et réflexion particulières seront fournies en 2022 pour évaluer la pertinence clinique d'intégrer ces scores à la pratique en génétique oncologique. Par ailleurs, des groupes de travail vont se poursuivre concernant les panels de gènes de prédispositions à d'autres cancers, tels que les cancers du pancréas et du rein.

SS028 : Reclassification de patients avec syndrome Lynch-like grâce à l'étude des ARNm des gènes MLH1, MSH2 et MSH6 par RNAseq ciblé**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Amélie Sirine Haloui (1), Voreak Suybeng (1), Virginie Moncoutier (1), Camille Benoist (2), Khadija Abidallah (1), Yoël Dagan (1), Noémie Basset (3), Florence Coulet (3), Marion Dhooge (4), Béatrice Parfait (5, 6), Philippe Lafitte (1), Victor Renault (2), Antoine de Pauw (1), Dominique Stoppa-Lyonnet (1, 7), Bruno Buecher (1), Chrystelle Colas (1), Lisa Golmard (1)

1. Service de génétique, Institut Curie, Paris, France
2. Unité de Bioinformatique Clinique, Institut Curie, Paris, France
3. Département de Génétique Médicale, UF d'Onco-angiogénétique et Génomique des tumeurs solides, APHP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
4. Service de Gastro-entérologie et oncologie digestive, Hôpital Cochin, Paris, France
5. Fédération des CRB/PRB, APHP.Centre-Université de Paris, Paris, France
6. CRB Site Cochin, APHP.Centre-Université de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France
7. INSERM U830, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : syndrome de Lynch, syndrome Lynch-like, RNAseq, épissage**Résumé :**

Introduction. Le syndrome de Lynch (SL) prédispose principalement au cancer du côlon et de l'endomètre. Il est lié à la présence d'un variant pathogène constitutionnel monoallélique des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*, impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN (MMR, *MisMatch Repair*). Le phénotype tumoral est caractérisé par une instabilité des microsatellites (MSI) et une perte d'expression d'au moins une des quatre protéines MMR. Certains patients présentent ce phénotype mais n'ont pas de variant pathogène constitutionnel identifié, ni d'explication tumorale retrouvée ; on parle alors de syndrome Lynch-like (SLL). L'objectif de cette étude est de rechercher des altérations des gènes *MLH1*, *MSH2* et *MSH6* par l'analyse des ARN messagers (ARNm) chez des patients présentant un SLL.

Méthodes. L'étude pilote porte sur 12 échantillons de 8 patients présentant un SLL et au moins un antécédent familial de cancer du spectre du SL. Les ARNm sont extraits de sang total sur tube Paxgene, de lignée lymphoblastoïde traitée à la puromycine (p+) et/ou de tumeur congelée. Les analyses sont réalisées par séquençage haut débit d'un panel de gènes comprenant *MLH1*, *MSH2* et *MSH6*, avec enrichissement SureSelect XT-HS2 (Agilent), séquençage sur NextSeq 500 (Illumina) et analyse bioinformatique par SpliceLauncher.

Résultats. Des anomalies d'épissage sont détectées chez 3 patients sur 8 : 1) chez un patient atteint à 28 ans d'un cancer colorectal MSI avec perte de MSH2/MSH6, il a été observé un saut hors phase de l'exon 11 de *MSH2* sur sang total et lignée p+. L'évènement causal identifié ultérieurement sur ADN constitutionnel est une insertion de séquence Alu dans l'exon 11 de *MSH2*. Il s'agit donc d'un SL ; 2) chez une patiente atteinte à 64 ans d'un cancer de l'endomètre MSI avec perte de MSH2/MSH6, il a été observé, sur lignée p+ et tumeur, le variant *MSH2* c.2635-26T>C, prédit comme abolissant le site de branchement de l'intron 15. Le nombre de lectures supportant la jonction entre les exons 15 et 16 est très réduit mais l'altération de l'ARNm reste à caractériser. Il pourrait s'agir d'un SL si ce variant constitutionnel est classé pathogène. Elle est également porteuse au niveau tumoral du variant *MSH2* c.1662-2A>G qui provoque un saut hors phase de l'exon 11 de *MSH2* ; 3) chez une patiente atteinte à 39 ans d'un cancer du côlon MSI avec perte de MSH2/MSH6, deux variants ont été identifiés exclusivement sur sa tumeur, signant son caractère sporadique. Il s'agit du variant *MSH2* c.641-1G>T qui provoque l'insertion en phase de 24 et 27 nucléotides de l'intron 3, et du variant *MSH2* c.792G>C qui provoque l'insertion hors phase de 38 nucléotides de l'intron 4.

Conclusion. Le RNAseq ciblé permet d'améliorer le diagnostic génétique de SL et d'identifier des causes de SLL. La mise en évidence de ces altérations permet de guider la prise en charge des patients et de leurs apparentés. Cette analyse peut facilement être implémentée dans les laboratoires diagnostiques.

Pièce jointe : Assises de génétique 2022 - RNAseq ciblé.docx

SS029 : Optimisation du diagnostic moléculaire des formes sporadiques de polypose adénomateuse par une stratégie d'analyse simultanée constitutionnelle et somatique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Edwige Kasper (1), Nathalie Parodi (1), Maud Branchaud (1), Jacques Mauillon (1), Jacqueline Bou (2), Emilie Bouvignies (2), Gwendoline Lienard (2), Sandrine Manase (2), Stéphanie Vasseur (1), Tristan Vial (1), Sophie Coutant (1), Jean-Christophe Sabourin (3), Aude Lamy (3), Claude Houdayer (1), Stéphanie Baert-Desurmont (1)

1. Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245 et CHU de Rouen, Département de Génétique, Centre Normand de Génomique et Médecine Personnalisée, FHU Génomique G4, CHU Rouen, F-76000 Rouen, France, Rouen, France
2. Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, et Département de Génétique, CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, Inserm, Université de Rouen et CHU de Rouen, Rouen, France
3. UNIROUEN, Normandie Univ, Inserm U1245 et Département d'Anatomopathologie CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, CHU Rouen, F-76000 Rouen, France, Rouen, France

Mots clefs : Polypose adénomateuse familiale, mosaïque, APC, analyse simultanée constitutionnelle et somatique

Résumé :

Les variations constitutionnelles du gène *APC* sont responsables de la polypose adénomateuse familiale (PAF) de transmission autosomique dominante et de sévérité variable (10 à > 1000 adénomes). Environ 20 % des variations du gène *APC* surviennent *de novo* durant l'embryogénèse, correspondant à des mosaïques présentes à des taux variables selon les tissus étudiés posant le problème de leur détection dans le sang. Or, l'identification des patients porteurs de mosaïque *APC* est cruciale pour adapter leur prise en charge clinique et codifier la surveillance dans leur famille.

Nous avons constitué une série consécutive de 44 patients atteints de PAF sporadique, classique ou atténuée, inexpliquée. Grâce à une étroite collaboration avec le laboratoire d'anatomie pathologique, nous avons collecté des prélèvements coliques (adénome ou tissu sain) que nous avons séquencés en panel NGS. La présence d'une variation en mosaïque a été confirmée lorsqu'elle était retrouvée dans au moins 2 tissus coliques distincts (adénomes distants ou adénome/tissu sain).

Sur les 44 patients analysés, 11 nécessitent des explorations complémentaires sur un tissu distinct. A ce jour, nous avons pu objectiver la présence d'une variation en mosaïque chez 5 patients sur 33. La fraction allélique observée pour ces variations au niveau somatique est comprise entre 12 et 35 %. La ré-analyse ciblée des données de séquençage NGS du prélèvement sanguin montre la présence de la variation à un très faible taux (1.2% et < 1 %) dans 2 cas seulement, malgré des profondeurs de lectures supérieures à 1300X. Cette fraction allélique est probablement sous le seuil de détection des variations utilisé en routine diagnostique pour la détection des variations constitutionnelles. La sévérité du phénotype de ces 5 patients est variable, avec un nombre d'adénomes compris entre 17 et 100, associés à un adénocarcinome dans 2 cas et un âge au diagnostic allant de 23 à 65 ans.

Notre étude, explorant la plus grande série rapportée de patients analysés au niveau constitutionnel et somatique, permet d'identifier 15 % de variations en mosaïque du gène *APC* parmi les cas sporadiques de PAF inexpliquée. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature indiquant un taux de mosaïques d'environ 20 %. La détection de ces mosaïques permet donc d'adapter la prise en charge clinique des patients, de rassurer la fratrie dont le risque de cancer colorectal rejoint celui de la population générale et d'offrir des tests génétiques limité à la descendance. Enfin, en raison de la faible représentativité des variations en mosaïque d'*APC* dans le sang, nous proposons désormais, en première intention, cette stratégie d'analyse simultanée constitutionnelle et somatique, afin d'optimiser le diagnostic moléculaire des formes de PAF sporadiques.

SS030 : Performance des scores de risque polygéniques pour prédire le risque de cancer du sein des femmes de la population française d'ascendance européenne présentant une prédisposition familiale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Yue JIAO (1, 2), Thérèse Truong (3), Noura Mebirouk (1, 2), Sandrine M. Caputo (4), Séverine Eon-Marchais (1, 2), Marie-Gabrielle Dondon (1, 2), Mojgan Karimi (3), Dorothée Le Gal (1, 2), Juana Beauvallet (1, 2), Juliette Coignard (5), Edith Le Floch (6), Claire Dandine-Roulland (6), Delphine Bacq-Daian (6), Robert Olaso (6), Anne Boland-Augé (6), Jean-François Deleuze (6), Pascal Guénel (7), Groupe GEMO (5), Groupe GENESIS (5), Dominique Stoppa-Lyonnet (4, 8), Nadine Andrieu (1, 2), Fabienne Lesueur (1, 2)

1. U900, Institut Curie, Paris, France
2. , Institut Curie, PSL Research University, Mines ParisTech, Paris, France
3. , Université Paris-Saclay, UVSQ, Gustave Roussy, Inserm, CESP, Villejuif, France
4. Service génétique, Institut Curie, Paris, France
5. Epidémiologie génétique des cancers, Institut Curie, Paris, France
6. Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Université Paris-Saclay, CEA, Evry, France
7. Team Exposome and Heredity, Université Paris-Saclay, Inserm, CESP, Villejuif, France
8. U830, Inserm, Paris University, Paris, France

Mots clefs : cancer du sein, prédisposition génétique, BRCA1, BRCA2, SNPs, score de risque polygénique, prédiction du risque

Résumé :

Contexte. Trois scores de risque polygéniques (ou « PRS », pour *Polygenic Risk Scores*), construits à partir des génotypes de 77, 179 et 313 polymorphismes nucléotidiques (SNPs) ont été développés et validés chez les femmes d'ascendance européenne par le consortium « Breast Cancer Association » (BCAC) pour prédire le risque de cancer du sein dans la population générale. Seulement, l'effet de certains SNPs est hétérogène d'une population à l'autre et pourrait générer des différences dans la performance de ces PRS. Nous avons donc estimé le risque associé à ces PRS ainsi que leur performance dans la prédiction du risque de cancer du sein chez les femmes de la population française d'ascendance européenne présentant ou non une prédisposition familiale à la maladie. Ainsi des porteuses d'un variant pathogène (VP) sur *BRCA1*, *BRCA2* ou d'un autre gène de prédisposition au cancer du sein et des non-porteuses ont été étudiées.

Méthodes. Les analyses ont porté sur 1015 cas de cancers du sein invasifs et 996 témoins de l'étude en population générale CECILE, 1257 cas de cancers du sein familiaux sans VP connu de *BRCA1* ou *BRCA2* et 1266 témoins de l'étude GENESIS, ainsi que 1522 porteuses d'un VP de *BRCA1* et 1117 porteuses d'un VP de *BRCA2* de l'étude GEMO. Toutes les participantes ont été génotypées avec les puces iCOGS ou OncoArray et les génotypes manquants ont été imputés. Les PRS ont été construits en utilisant les log Odds Ratios (ORs) publiés par le BCAC. L'association de ces PRS avec le cancer du sein a été estimée en utilisant des modèles de régression logistique dans CECILE et GENESIS et des modèles de Cox dans GEMO, leurs performances ont été calculées par l'aire sous la courbe de ROC (AUC).

Résultats. Les trois PRS sont associés au cancer du sein dans les trois études, avec des ORs par écart-type variant de 1,7 à 2,0 dans CECILE et GENESIS, et des Hazard Ratios (HRs) par écart-type variant de 1,2 à 1,3 dans GEMO. Alors que les valeurs prédictives des PRS₁₇₉ et PRS₃₁₃ sont similaires dans GENESIS et proches de celle du PRS₃₁₃ estimée dans la population du BCAC (AUC = 0,70), ces PRS sont moins performants pour les porteuses d'un VP de *BRCA2* (AUC=0,60 pour PRS₃₁₃) et non prédictifs chez les porteuses d'un VP de *BRCA1* (AUC=0,54 pour PRS₃₁₃).

De plus, dans GENESIS, parmi les femmes porteuses d'un variant perte de fonction ou d'un variant faux-sens probablement délétère sur les gènes *ATM*, *CHEK2* ou *PALB2*, celles ayant un PRS₃₁₃ dans le tertile le plus élevé ont un risque 4,6 fois plus élevé (IC 95% : 2,1-10,1) de développer un cancer du sein que celles ayant un PRS₃₁₃ dans le tertile moyen.

Perspectives. Des analyses sont en cours pour évaluer la performance de PRS spécifiques aux tumeurs exprimant ou non les récepteurs d'œstrogènes dans les trois études. Ces travaux permettront de mieux stratifier les risques des femmes de la population française et mieux adapter les recommandations de dépistage et de prévention.

SS031 : Apport d'une stratégie par séquençage d'un panel de gènes dans le diagnostic des retards de croissance à début intra utérin et syndromes de croissance excessive.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Frédéric Brioude (1, 2), Aurélie Pham (3, 2), Marilyne Le Jule Fernandes (1), Irene Netchine (1, 2)

1. Endocrinologie moléculaire et Pathologies d'Empreinte, Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, Hôpital Trousseau - APHP, Paris, France
2. Inserm UMR_S938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Paris, France
3. Service de Néonatalogie, AP-HP, Hôpital Trousseau, Paris, France

Mots clefs : RCIU, syndrome de croissance excessive, NGS, panel

Résumé :

Les syndromes de croissance excessive et les syndromes associés aux retards de croissance intra utérins (RCIU) représentent des entités hétérogènes de causes diverses, parmi lesquelles des anomalies génétiques, cytogénétiques ou épigénétiques. Les syndromes de Silver Russell (SRS) et de Beckwith Wiedemann (BWS) sont principalement dus à des anomalies de régions soumises à empreinte dans la région 11p15 (SRS, BWS) ou des chromosomes 7 ou 14 (SRS). L'analyse de la méthylation de ces régions est normale dans environ 40% des cas. Des diagnostics moléculaires alternatifs ont été identifiés plus récemment. De même certains syndromes proches cliniquement peuvent être difficile à distinguer.

Méthode: nous avons développé un panel de gènes associés aux syndromes avec RCIU (avec ou sans relative macrocéphalie) et proches du SRS (29 gènes) ou associés aux syndromes proches du BWS (11 gènes). Nous présentons les résultats des analyses pour les 189 premiers patients analysés (116 RCIU, 73 croissance excessive, sans anomalie de méthylation de 11p15 (SRS, BWS), ou des chromosomes 7 (SRS) et 14q32 (SRS)). Le plus souvent, il s'agissait de patients adressés pour suspicion clinique de syndrome de Silver Russell ou de Beckwith Wiedemann, et dans des cas plus rares pour RCIU avec suspicion d'anomalie de l'axe GH/IGF1.

Résultats: 22 variants de classe 4 ou 5 et 5 CNV ont été identifiés dans 11 gènes chez les 116 patients RCIU, permettant d'identifier un mécanisme moléculaire pour 25 patients, soit un rendement de 21.6%. Pour les 73 patients avec croissance excessive, 5 variants de classe 4 ou 5 ont été identifiés dans 3 gènes, permettant d'identifier un mécanisme moléculaire pour 4.1% des cas. Pour 15 patients avec RCIU (12.9%) et 4 patients avec croissance excessive (5.5%), l'étude de la ségrégation familiale de variants de classe 3 (le plus souvent un variant à l'état hétérozygote dans un gène associé à une pathologie de transmission autosomique dominante) est en cours afin de préciser le caractère bénin ou possiblement pathogène du variant.

Conclusion: même si les anomalies épigénétiques ou disomies uniparentales représentent le mécanisme moléculaire le plus fréquent en cas de diagnostic clinique de SRS ou BWS, un grand nombre de patients restent sans diagnostic moléculaire à l'issue des études de méthylation. L'étude par séquençage de nouvelle génération d'un panel de gènes dessiné à façon permet d'augmenter le taux de positivité des tests moléculaires diagnostiques, en particulier pour les patients avec suspicion clinique initiale de SRS.

SS032 : Étude clinique et génétique du syndrome de Williams : à propos de 60 patients tunisiens

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

sana gabteni (1), ridha mrad (1), Lilia Kraoua (1), Ines ouarteni (1), rim meddeb (1), cyrine Adhoum (2), Dhekra Ismail (2), faouzi maazoul (1), Mediha Trabelsi (1)

1. service des maladies congénitales et héréditaires , hôpital charles nicolle, tunis, Tunisie
2. service des maladies congénitales et héréditaires, hôpital charles nicolle , TUNIS, tunis, Tunisie

Mots clefs : Syndrome de Williams, Hybridation in situ fluorescente, Déficience intellectuelle, Tunisie

Résumé :

introduction

Le syndrome de Williams est une anomalie génétique rare. Son incidence est estimée à 1/20000 naissances vivantes. C'est une maladie multisystémique associant une dysmorphie faciale caractéristique, une déficience intellectuelle et un syndrome polymalformatif.

Méthodes :

Nous avons mené une étude descriptive et rétrospective portant sur 60 patients suivis pour syndrome de Williams au Service des Maladies Congénitales et Héréditaires à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis colligés sur une période de 15 ans (allant de janvier 2005 à décembre 2019).

Résultats :

L'âge moyen des patients à la première consultation était de 4,4 ans. Le Sex-ratio était de 1,8. Le délai moyen entre la première consultation en génétique et le diagnostic clinique était de 6 mois. Un retard global des acquisitions psychomotrices et une déficience intellectuelle ont été retrouvés dans 100 % des cas. Les troubles du comportement étaient retrouvés dans 82 % des cas. Une dysmorphie faciale typique a été retrouvée dans 100 % des cas. Le bilan du syndrome polymalformatif a été réalisé chez la majorité de nos patients. Les malformations cardiaques étaient retrouvées dans 70 % des cas avec une prédominance de la sténose pulmonaire (37 %). Les autres atteintes étaient à type d'anomalies orthopédiques (83 %), ORL (67 %), ophtalmologiques (37 %), digestives (37%), endocriniennes (24 %) et rénales (9 %). Une prise en charge orthophonique, motrice et psychologique a été réalisée dans respectivement 63 %, 35 % et 20 % des cas. Seulement 28% des patients avaient un suivi $\geq$ 3 ans. Le syndrome de Williams était en rapport avec une microdélétion en 7q11.23 détectée par FISH chez 59 patients et une délétion de la région 7q11.23 visible sur le caryotype chez un patient. La FISH des parents, réalisée chez 53 couples, était normale dans tous les cas. Toutes les familles ont bénéficié d'un conseil génétique. 5/60 couples (8 %) ont eu un diagnostic prénatal (DPN) sans récurrence de la maladie.

Conclusion :

La majorité des données épidémiologiques, cliniques et génétiques de notre population sont similaires aux autres populations. La prise en charge médicale et paramédicale ainsi que le suivi de nos patients étaient insuffisants. La mise en place d'un centre pluridisciplinaire pour les enfants atteints de syndrome de Williams est nécessaire afin de leur faciliter l'accès aux soins et améliorer

leur qualité de vie.

SS033 : Apport de l'examen foetopathologique dans les IMG du 1er trimestre de la grossesse.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

nathalie roux (1), Giulia Petrilli (1), Bettina Bessières (1), Houria Salhi (1), emmanuel spaggiari (2, 1), sarah grotto (3), clemence molac (3), aurélie coussément (4), marie paule beaujard (1), yves ville (2), philippe roth (2), olivia anselem (5), vassilis tsatsaris (5), virginie saillour (6), tania attie-bitach (1), laurence loeuillet (1)

1. Service de médecine génomique des maladies rares, , Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, APHP-Centre, Paris, Paris, France
2. service de gynécologie obstétrique et médecine foetale, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, APHP-Centre, Paris, Paris, France
3. service de génétique clinique , Hôpital universitaire Cochin-Port Royal, APHP -centre, Paris , Paris, France
4. service de cytogénétique, Hôpital universitaire Cochin-Port Royal, APHP -centre, Paris , Paris, France
5. service de gynécologie obstétrique et médecine foetale, Hôpital universitaire Cochin-Port Royal, APHP -centre, Paris , Paris, France
6. LBMMS seqOIA, APHP plan france genomique, Paris, France

Mots clefs : IMG précoce, foetopathologie, séquençage haut débit

Résumé :

Les progrès de l'échographie au 1^{er} trimestre de la grossesse permettent de mettre en évidence des anomalies fœtales de plus en plus précocement. Lorsqu'une interruption médicale de grossesse (IMG) est demandée à ce terme par le couple, un accouchement par voie basse ou une aspiration sont possibles. En l'absence d'anomalie à l'ACPA (analyse chromosomique par puce à ADN) l'examen foetopathologique (EFP) complet après une voie basse modifie le conseil génétique dans 65 % des cas. Des analyses moléculaires par séquençage à haut débit peuvent être proposées dès lors qu'un EFP est réalisé. L'objectif de notre travail est d'étudier l'apport de l'EFP au premier trimestre et l'apport du séquençage à haut débit au décours de cet examen.

Cette étude rétrospective réalisée à l'hôpital Necker Enfants Malades de janvier 2017 à Décembre 2020 inclut 96 fœtus avec au moins une anomalie morphologique décelée au 1^{er} trimestre de la grossesse, dont 9 récurrences avec diagnostic moléculaire pour 2 cas index. L'EFP confirme les anomalies échographiques dans 46,5% des cas, révèle au moins une anomalie majeure supplémentaire dans 36,4% des cas, et au moins une anomalie mineure dans 12,5% des cas. Dans 4,6% des cas (n=4) l'EFP n'objective pas l'anomalie échographique initiale.

Dans la majorité des cas, les résultats de l'ACPA ne sont pas disponibles au moment de l'autopsie. Ils montrent 10 aneuploïdies, 4 micro-délétions expliquant le phénotype et 5 variations de signification inconnue sans lien avec le phénotype. Ainsi un diagnostic génétique a été apporté par l'ACPA dans 14,5% des cas.

Parmi les 73 cas sporadiques avec une ACPA sans déséquilibre génomique, l'EFP a permis de donner un conseil génétique rassurant dans 34 cas (48%, anomalies isolées à faible risque de récurrence). L'EFP a permis de conclure à une association malformative fréquente avec un faible risque pour les grossesses ultérieures dans 10 cas (13,5%) et à une cause placentaire dans 9 cas (12%). Un cas de syndrome polymalformatif est imputable à une cause tératogène. Dans 19 cas (25%), il est proposé des investigations génétiques complémentaires par séquençage haut débit. Deux couples n'ont pas souhaité d'explorations. Les résultats des 13 premiers cas explorés sont conclusifs pour 5 (38%) d'entre eux et une variation de signification inconnue a été pointée dans un gène candidat.

Parmi les 9 cas de récurrences, l'examen fœtopathologie confirme le diagnostic prénatal de 2 cas (*FRAS1* et *POLR1D*). Pour les 7 autres cas sans diagnostic initial, l'EFP précise le phénotype fœtal et l'analyse par séquençage haut débit est conclusive pour 4 d'entre eux (45%). Une variation de signification inconnue dans un gène candidat est identifiée dans deux cas.

L'examen fœtopathologique au 1^{er} trimestre permet de rectifier le phénotype dans plus de 50% des cas et est indispensable pour conforter les résultats des analyses génétiques (retrophénotypage).

Pièce jointe : Abstract assises V3 N Roux - TAB.docx

SS034 : Phénotype foetal de la dysostose mandibulofaciale de type Guion-Almeida, à propos de 13 cas

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Adélie Perrot (1), Philippe Loget (2), Olivia Anselem (3), Claire Beneteau (4), Frédéric Bilan (5), Brigitte Gilbert-Dussardier (6), Marie Gonzales (7), Fabien Guimiot (8), Khaoula Khachnaoui-Zafrane (9), Jelena-Hélène Martinovic (10), Clémence Molac (3), Sophie Patrier-Sallebert (11), Aude Tessier (12), Houria Salhi (13), Radka Stoeva (14), Alexandre Vasiljevic (15), Géraldine Viot (16), Tania Attié-Bitach (17), Chloé Quélin (18)

1. Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Pontchaillou, Rennes, France
2. Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Pontchaillou, Rennes, France
3. Maternité Port-Royal, Hôpital Cochin, Paris, France
4. Service de génétique médicale, CHU Hôtel Dieu, Nantes, France
5. Laboratoire de génétique biologique, CHU de Poitiers, Poitiers, France
6. Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France
7. Unité de génétique et embryologie, CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris, France
8. Département de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris, France
9. Unité de génétique clinique, CHU de Nice, Nice, France
10. Service d'anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart, France
11. Service d'anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Charles Nicolle, Rouen, France
12. Service de génétique, Centre hospitalier intercommunal de Poissy, Saint-Germain en Laye, France
13. Service d'Histologie-embryologie-cytogénétique, APHP-Necker-Enfants Malades, Paris, France
14. Laboratoire de génétique médicale et cytogénétique, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France
15. Service d'anatomie et cytologie pathologiques, Centre de pathologie Est, Bron, France
16. Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré et Postnatal, Hôpital Américain de Paris, Neuilly-sur-Seine, France
17. Département de génétique, APHP-Necker-Enfants Malades, Paris, France
18. Génétique Clinique, CHU Hôpital Sud, Rennes, France

Mots clefs : dysostose mandibulofaciale, microcéphalie, micrognathisme, microrétrognathisme, microcéphalie

Résumé :

La dysostose mandibulofaciale de Guion-Almeida, aussi connue sous le nom de dysostose mandibulofaciale avec microcéphalie (Mandibulofacial dysostosis, Guion-Almeida type ; MFDGA ; MIM 610536) est un syndrome de transmission autosomique dominante, à forte pénétrance, lié à une haploinsuffisance du gène *EFTUD2* (17q21.31). Il code une enzyme GTPase entrant dans la composition d'une ribonucleoprotéine participant au complexe du spliceosome qui a pour rôle de médier l'épissage des introns. Une anomalie dans le gène *EFTUD2* entraîne donc indirectement une dysfonction du traitement des ARN messagers. Il s'agit le plus souvent de variations *de novo* (mutations faux sens ou non sens voire larges délétions).

Ce syndrome a été décrit pour la première fois par Guion-Almeida *et al.* en 2006. Il associe microcéphalie, dysmorphie faciale et anomalies céphaliques secondaires à un défaut de développement des premier et deuxième arcs branchiaux à type d'hypoplasie malaire et mandibulaire, d'anomalies de l'oreille externe et moyenne, de fente palatine ou encore d'atrésie des choanes. A ces anomalies du pôle céphalique peuvent s'ajouter des anomalies des extrémités, des cardiopathies ou une atrésie de l'œsophage.

Sur la soixantaine d'individus atteints décrits dans la littérature, une extrême minorité concerne des cas fœtaux. Nous rapportons dans cette étude 13 foetus atteints de MFDGA confirmé sur le plan moléculaire afin de préciser les malformations fœtales et d'en améliorer le diagnostic lors de l'examen foetopathologique et du dépistage échographique.

Nous confirmons et précisons les anomalies précédemment rapportées en post-natal, notamment la microcéphalie ainsi que la dysmorphie faciale avec, pour notre cohorte, 6 cas (92 %) des malformations du pavillon de l'oreille et 10 (77 %) avec des oreilles bas implantées, 8 (65 %) avec appendices prétragien, 11 (85 %) avec micrognathie et/ou rétrognathie, 5 (39 %) avec des fentes palatines, 7 (54 %) avec hypoplasie de l'arc zygomatique et autant avec anomalies des yeux (hypertélorisme, obliquité des fentes palpébrales). Nous retrouvons également 6 cas (46%) avec atrésie de l'oesophage et fistule oeso-trachéale ainsi que 4 cas avec anomalies cardiaques.

Nous mettons également l'accent sur certaines malformations a priori moins fréquentes (la présence d'un cou court pour la moitié des cas étudiés, des anomalies au niveau des orteils et des malformations des organes génitaux pour un tiers de nos cas), et enfin nous précisons des anomalies cérébrales observées lors de l'examen neuropathologique, ces données n'étant habituellement pas disponibles.

Pièce jointe : Phénotype foetal de la dysostose mandibulofaciale de type Guion-Almeida, à propos de 13 cas.docx

SS035 : Understanding the new BRD4-related syndrome: clinical and genomic delineation with an international cohort study

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Guillaume Jouret (1), Solveig Heide (2), Arthur Sorlin (1), Laurence Faivre (3), Sandrine Chantot-Bastaraud (4), Claire Beneteau (5), Marie Denis-Musquer (6), Peter D. Turnpenny (7), Charles Coutton (8), G. Vieville (9), Julien Thevenon (8), Austin Larson (10), Florence Petit (11), Elise Boudry (12), Thomas Smol (12), Chiara Fallerini (13), Francesca Mari (13), Caterina Lo Rizzo (14), Alessandra Renieri (13), Anne-Sophie Denommé-Pichon (3), Frederic Tran Mau-Them (3), Isabelle Maystadt (15), Thomas Courtin (16), Boris Keren (16), Linda Mouthon (16), Perrine Charles (16), Silvestre Cuinat (17), Bertrand Isidor (18), Philippe Theis (1), Christian Müller (1), Marizela Kulicic (19), Emmanuel Scialais (20), Barbara Klink (1)

1. Clinical Genetics, National Center of Genetics (NCG), LNS, Luxembourg, Dudelange, Luxembourg
2. Service de Génétique Cytogénétique Embryologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
3. Centre de Génétique, CHU de Dijon, Dijon, France
4. Service de génétique et embryologie médicales, Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, Paris, France
5. Service de génétique médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
6. Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital-Dieu, Nantes, Nantes, France
7. Clinical Genetics Department, Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter, Royaume-Uni
8. Service de Génétique Médicale, CHU de Grenoble, Grenoble, France
9. Génétique Médicale, CHU de Grenoble Alpes, Grenoble, France
10. Clinical Genetics Department, Children's Hospital Colorado, Littleton, Etats-Unis
11. Clinique de Génétique « Guy Fontaine », CHU de Lille, Lille, France
12. Institut de Génétique Médicale, CHU de Lille, Lille, France
13. Medical Genetics Department, University of Siena, Siena, Italie
14. Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Senese, Italie
15. Centre de Génétique Humaine, Institut de Pathologie et de Genetique, Charleroi, Luxembourg
16. Département de génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
17. Service de Génétique Médicale, Hospitalier Universitaire de Nantes, France, Nantes, France
18. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France
19. Molecular Genetics, National Center of Genetics (NCG), LNS, Luxembourg, Dudelange, Luxembourg
20. Neuropédiatrie, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg-city, Luxembourg

Mots clefs : BRD4, BRD4-related syndrome, NIPBL, cohesinopathy, Cornelia de Lange syndrome

Résumé :

INTRODUCTION. To date, only three patients have been described in the literature with *BRD4* point variants. They share a characteristic common phenotype suggesting a new syndrome. Recently, the *BRD4* protein has been shown to closely interact with NIPBL, well known for its role in loading the cohesin complex onto DNA and required for cohesin-mediated loop extrusion and topologically associating domains (TADs) formation. Pathogenic variants in this complex have been associated with a growing number of syndromes, collectively known as cohesinopathies, the most classic being Cornelia de Lange syndrome. However, no cohort study has been conducted to delineate the clinical and molecular spectrum of the new cohesinopathy associated with *BRD4*. **METHODS.** To characterize this novel syndrome, we formed an international collaborative study, and collected fourteen new patients, including two fetuses. Six patients had 19p13.12 deletions encompassing *BRD4*, and eight patients had *BRD4* point variants, including four protein-truncating variants and four missense variants. We performed phenotype and genotype analysis, integrating prenatal findings from fetopathological examinations, phenotypes of pediatric patients and adults. **RESULTS.** We report the first cohort of patients with *BRD4*-related disorder, and explore the molecular mechanisms through which *BRD4* haploinsufficiency is associated with a Cornelia de Lange-like condition. By integrating prenatal findings from fetopathological examinations, phenotypes of pediatric patients and adults, we describe the specific evolution of dysmorphic features during the different stages of life. This work extends the phenotypic spectrum of cohesinopathies and characterize a new clinically relevant and recognizable pattern, distinguishable from the other cohesinopathies.

SS036 : Les duplications du gène OTX2 : nouvelle cause récurrente du spectre oculo-auriculo-vertébral (OAVS)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Tristan CELSE (1, 2), Angèle TINGAUD-SEQUEIRA (3), Klaus DIETERICH (1, 4), Caroline ROORYCK-THAMBO (3, 5), Charles COUTTON (6, 2)

1. UM de Génétique Clinique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
2. Team Genetics Epigenetics and Therapies of Infertility, Université Grenoble Alpes, INSERM U1209, CNRS UMR 5309, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, France
3. Maladies Rares : Génétique et Métabolisme (MRGM), INSERM U1211, Université de Bordeaux, Bordeaux, France
4. Inserm, U1216, Grenoble Institut des Neurosciences, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
5. Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
6. UM de Génétique chromosomique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : duplication OTX2, spectre oculo-auriculo-vertébral, malformations craniofaciales, microtie, microsomie hémifaciale, poisson zèbre

Résumé :

Le spectre Oculo-Auriculo-Vertébral (OAVS) est la deuxième cause la plus fréquente de malformation de la tête et du cou chez l'enfant après les fentes orofaciales. Il existe une importante variabilité du phénotype décrit dans la littérature et même s'il n'y a pas de consensus à l'heure actuelle, la microtie ou la microsomie hémifaciale associée à de légères malformations de l'oreille telles que les chondromes auriculaires, les sinus et les kystes prétragien ont été suggérées comme critères minimaux de diagnostic. Diverses anomalies génétiques ont été impliquées dans l'OAVS, impliquant fréquemment des variations du nombre de copies. Des duplications impliquant le gène *OTX2* ont été décrites chez quelques patients, mais ces grandes duplications impliquaient de nombreux autres gènes, la cohorte restait limitée et aucune preuve fonctionnelle n'a été apportée. Ainsi, le lien entre la duplication du gène *OTX2* et l'OAVS reste à prouver à ce jour.

Dans cette étude, nous décrivons 5 cas index et 3 parents affectés par l'OAVS et porteurs d'une microduplication 14q22.3 identifiée par une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA). Les caractéristiques cliniques ont été recueillies dans différents centres médicaux européens de France, de Suède et du Royaume-Uni par les cliniciens qui ont reçu les patients. Nous avons également étudié la surexpression du gène dans le modèle poisson zèbre.

Nous avons défini une région commune minimale (RCM) de 406 kb qui emporte uniquement le gène *OTX2* dans sa globalité. Des malformations de la tête et du cou avec une prédominance d'anomalies de l'oreille étaient présentes chez 100% des patients. La variabilité de l'expressivité était importante, allant de simples chondromes à une microtie sévère, y compris entre les cas intrafamiliaux. Nos résultats indiquent que la duplication d'*OTX2* conduit à une surexpression protéique qui est responsable de malformations des premier et deuxième arcs branchiaux au sein du large spectre oculo-auriculo-vertébral. La surexpression hétérologue de *OTX2* dans les embryons de poisson zèbre démontre des effets importants sur le développement précoce avec des altérations du développement cranio-facial. Ce travail permet donc de corréliser la duplication du gène *OTX2* à une entité phénotypique de l'OAVS décrite par des malformations auriculaires de sévérité variable.

SS037 : Les mutations de ZMYND12 sont responsables d'infertilité masculine et de défauts flagellaires chez le Trypanosome, la souris et l'homme

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Julie Beurois (1), Guillaume Martinez (2, 1), Caroline Cazin (3, 1), Zine-Eddine Kherraf (3, 1), Raoudha Zouari (4), Amir Amiri-Yekta (5), Nicolas Thierry-Mieg (6), Aminata Touré (1), Christophe Arnoult (1), Mélanie Bonhivers (7), Pierre Ray (3, 1), Charles Coutton (2, 1)

1. Team GETI, Institute for Advanced Biosciences, INSERM, CNRS, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
2. UM de Génétique Chromosomique, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France
3. UM GI-DPI, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
4. , Clinique des Jasmins, Tunis, Tunisie
5. Department of Genetics, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, Téhéran, Iran
6. , Université Grenoble Alpes / CNRS TIMC-IMAG, Grenoble, France
7. Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité CNRS UMR 5234, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : Infertilité masculine, Génétique, MMAF, Flagelles, Axonème, Exomes, CRISPR, Trypanosome

Résumé :

L'infertilité masculine regroupe de nombreux phénotypes en lien avec des défauts quantitatifs ou qualitatifs de la spermatogénèse affectant la production et/ou la fonction normale des spermatozoïdes. Le spermatozoïde est une cellule hautement spécialisée composée d'un flagelle indispensable à sa mobilité dans le tractus génital féminin. La fonction flagellaire est critique pour le spermatozoïde et tout défaut de cette organelle entraîne irrémédiablement une infertilité. Le phénotype d'anomalies morphologiques multiples du flagelle (MMAF) est un phénotype spécifique entraînant une infertilité due à une absence de mobilité et des défauts morphologiques sévères (asthénio-tératozoospermie). Bien que plusieurs causes génétiques aient été déjà identifiées, la moitié des cas reste encore inexpiquée.

L'analyse exomique d'une large cohorte de 167 patients MMAF nous a permis d'identifier 3 patients avec des mutations tronquantes (2 stop et 1 délétion exonique) dans le gène *ZMYND12* dont la fonction était inconnue. Un patient supplémentaire avec une mutation pathogène de *ZMYND12* issu d'une cohorte chinoise indépendante de patients MMAF a aussi été inclus. Les analyses par immunofluorescence (IF) avec un anticorps anti-*ZMYND12* ont montré un marquage spécifique au niveau du flagelle sur des spermatozoïdes contrôles et une disparition complète du signal chez les patients mutés. Des IF complémentaires ont révélé la disparition d'autres protéines axonémales et notamment des protéines du complexe calmodulin-associated and spoke-associated complex (CSC) mais aussi de la protéine TTC29 impliquée dans le transport intra-flagellaire (IFT). Pour valider l'implication de ce gène dans le phénotype, des souris inactivées pour le gène *Zmynd12* ont été produites par CRISPR/Cas9. Les souris males *Zmynd12*^{-/-} sont infertiles et présentent des spermatozoïdes avec des anomalies similaires à celles observées chez nos patients MMAF mutés. L'étude de l'orthologue de *ZMYND12* chez le Trypanosome (TbTAX1) a confirmé la localisation axonémales de la protéine. De plus, l'inactivation de TbTAX1 par RNAi entraîne des défauts majeurs de mobilité flagellaire identiques à ceux observés chez l'homme. Enfin, l'analyse de coupes testiculaires humaines par IF ont mis en évidence un signal de la protéine *ZMYND12* dans les cellules de Sertoli suggérant une fonction de la protéine autre que purement flagellaire durant la spermatogénèse.

Au final, nous avons pu mettre en évidence pour la première fois des mutations pathogènes dans le gène *ZMYND12* chez 4 patients infertiles avec un phénotype MMAF et confirmer son rôle critique dans la fonction flagellaire chez différentes espèces. La localisation flagellaire et testiculaire ainsi que les potentiels interactions avec des protéines du CSC et de l'IFT ouvrent des hypothèses intéressantes pour élucider la fonction de la protéine *ZMYND12* dans la biogénèse du flagelle du spermatozoïde et la spermatogénèse.

SS038 : Valeur diagnostique et pronostique du séquençage exomique dans la prise en charge de l'azoospermie non-obstructive

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Zine-Eddine Kherraf (1, 2), Caroline Cazin (1, 2), Charles Coutton (3, 2), Nicolas Thierry-Mieg (4), Amine Bouker (5), Raoudha Zouari (5), Pierre Ray (1, 2)

1. UM GI-DPI, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
2. Univ. Grenoble Alpes, INSERM U1209, CNRS UMR 5309, Team Genetics Epigenetics and Therapies of Infertility, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, France
3. UM de Génétique Chromosomique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
4. TIMC-IMAG, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France
5. Centre d'Aide Médicale à la Procréation, Polyclinique les Jasmins, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Génétique de l'infertilité masculine, azoospermie non-obstructive, séquençage exomique, diagnostic génétique

Résumé :

L'azoospermie non obstructive (ANO), définie par l'absence totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat liée à une altération de la spermatogenèse, est une cause fréquente et sévère d'infertilité masculine. Dans certains cas, l'extraction de spermatozoïdes testiculaires est possible et offre au couple une chance de conception intra-conjugale par fécondation *in vitro* assistée par micro-injection intra-ovocytaire de ces spermatozoïdes. Cependant, en l'absence de facteurs prédictifs, les chances de succès de la biopsie testiculaire sont imprévisibles et de nombreuses chirurgies sont réalisées inutilement. Comme l'ANO repose sur une base génétique solide et très hétérogène, l'identification de nouvelles causes génétiques et la caractérisation de la physiopathologie associée permettraient d'établir une corrélation génotype-phénotype et de prédire les chances de succès d'extraction de spermatozoïdes testiculaires. Dans cette étude, nous avons recruté une cohorte de 96 sujets infertiles atteints d'ANO idiopathique. Tous les sujets avaient bénéficié d'une biopsie testiculaire à visée thérapeutique et d'une étude histologique pour caractériser l'anomalie spermatogénique responsable du phénotype spermatique (aplasie germinale, blocage de la maturation ou hypospermatogenèse). Un séquençage exomique a été réalisé pour l'ensemble des sujets de la cohorte. L'analyse bioinformatique a été limitée à un panel de 151 gènes sélectionnés comme gènes causaux ou candidats connus pour l'ANO. Seuls les variants homozygotes ou hémizygotes hautement délétères ont été retenus comme candidats. Une cause génétique probable a été identifiée dans 16 gènes chez un total de 22 sujets (23%). Sept gènes n'avaient pas été décrits auparavant chez l'homme (*DDX25*, *HENMT1*, *HFM1*, *MCMDC2*, *MSH5*, *REC8*, *TDRKH*) et 9 avaient déjà été rapportés dans la littérature (*C14orf39*, *DMC1*, *FANCM*, *GCNA*, *MCM8*, *MEIOB*, *PDHA2*, *TDRD9*, *TERB1*). Il est intéressant de noter que 7 sujets présentaient des défauts dans des gènes codants pour des protéines importantes pour le maintien de la stabilité génomique des cellules germinales, 12 dans des gènes de la méiose et trois dans des gènes impliqués dans la maturation post-méiotique. Comme attendu, tous les sujets présentant des défauts dans des gènes méiotiques ont subi un échec d'extraction de spermatozoïdes testiculaires. Dans cette cohorte, le séquençage exomique a donc permis d'obtenir un diagnostic pour 23% des patients analysés. Dans plus de la moitié des cas, un pronostic défavorable fiable de l'extraction spermatique était obtenu, qui pourrait permettre d'éviter un certain nombre de gestes chirurgicaux.

Pièce jointe : Assises NOA.pdf

SS039 : Les variants bi-alleliques de BRME1 sont responsables d'arrêt méiotique complet de la spermatogenèse chez l'homme.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Caroline Cazin (1, 2), Raoudha Zouari (3), Corinne Loeuillet (2), Christophe Arnoult (2), Serge Nef (4), Pierre Ray (1, 2), Zine-Eddine Kherraf (1, 2)

1. UM GI-DPI, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

2. Univ. Grenoble Alpes, INSERM U1209, CNRS UMR 5309, Team Genetics Epigenetics and Therapies of Infertility, Institute for Advanced Biosciences, Grenoble, France

3. Centre d'Aide Médicale à la Procréation, Polyclinique les Jasmins, Tunis, Tunisie

4. Department of Genetic Medicine and Development, Faculty of Medicine, University of Geneva, Genève, Suisse

Mots clefs : BRME1, CRISPR/Cas9, azoospermie non-obstructive, séquençage exomique

Résumé :

La protéine BRME1 (break repair meiotic recombination recruitment factor 1) a été décrite très récemment comme étant un facteur important dans le processus de recombinaison homologues pendant la méiose des cellules germinales testiculaires. Les souris mâles déficientes en BRME1 sont infertiles et présentent une azoospermie liée à un blocage méiotique de la spermatogenèse. Dans cette étude, nous avons étudié par séquençage exomique une cohorte de patients infertiles présentant une azoospermie non-obstructive (ANO) idiopathique et non syndromique. L'analyse bio-informatique des données d'exome nous a permis d'identifier un variant homozygote dans l'exon 6/8 du gène *BRME1* (c.1498C>T ; p.Gln500Ter) chez un sujet issu de parents consanguins et présentant un arrêt méiotique de la spermatogenèse. Le variant identifié est un variant rare (fréquence allélique <1% dans gnomAD), absent de notre cohorte locale de sujets contrôles (n=445). Après avoir vérifié la présence de ce variant à l'état homozygote par séquençage Sanger, nous avons utilisé la technique CRISPR/Cas9 pour induire une délétion frameshift dans l'exon 6/8 de l'orthologue murin mimant ainsi le variant identifié chez notre patient. Après avoir produit une lignée stable, nous avons montré par RT-PCR et séquençage Sanger que les souris homozygotes produisent un transcrit unique codant pour une protéine tronquée et dépourvue de son domaine C-terminal. L'analyse phénotypique des souris mâles homozygotes adultes a confirmé que celles-ci étaient infertiles et présentaient une azoospermie liée à un arrêt méiotique. Ces résultats confirment donc le caractère délétère du variant *BRME1* identifié par séquençage exomique et l'importance du domaine C-terminal de la protéine. Il s'agit ici du premier rapport montrant l'implication de ce gène dans l'infertilité masculine et l'ANO chez l'homme. Comme le phénotype testiculaire associé est homogène, les chances de récupération des spermatozoïdes par biopsie testiculaire sont quasi-nulles, contre-indiquant ainsi cette procédure chez les futurs patients présentant des variants *BRME1* bi-alleliques perte de fonction.

Pièce jointe : Assises BRME1 CC.pdf

SS040 : Implication de voies moléculaires communes dans les insuffisances ovariennes prématurées et les azoospermies non obstructives

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sylvie Jaillard (1, 2), Farah Ghieh (3, 4), David Gilot (5), Denise Molina-Gomes (6), Delphine Leclerc (5), Camille Cohen (6), Géraldine Joly-Helas (7), Linda Akloul (8), Fathallah Khadija (6), Erika Launay (9), Marc-Antoine Belaud-Rotureau (1, 2), Vialard Francois (3, 6)

1. Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, CHU Rennes, F-35033, Rennes, France
2. INSERM U1085-IRSET, Université de Rennes 1, F-35042 Rennes, Rennes, France
3. Université Paris-Saclay, UVSQ, Jouy-en-Josas, France
4. BREED, École Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France
5. COSS, Inserm U 1242, Université de Rennes 1, Rennes, France
6. Département de Génétique, Laboratoire de Biologie Médicale, CHI de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Poissy, France
7. Service de Génétique, CHU Rouen, Rouen, France
8. Service de Génétique Clinique, CLAD Ouest, CHU Rennes, F-35033, Rennes, France
9. Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, CHU Rennes, Rennes, France

Mots clefs : Insuffisance ovarienne prématurée, azoospermie non obstructive, arrêt méiotique

Résumé :

L'infertilité se définit comme l'impossibilité de concevoir une grossesse après 12 mois de rapports sexuels réguliers non protégés. Elle est principalement due à un défaut qualitatif ou quantitatif des gamètes. Chez les femmes, une origine ovarienne est observée dans 35% des cas d'infertilité ; une des causes majeures est l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP). Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'insuffisance ovarienne : une formation anormale du stock folliculaire ou sa déplétion accélérée, une augmentation de l'atrésie folliculaire, un défaut de recrutement folliculaire et un arrêt de maturation folliculaire ou ovocytaire. L'arrêt méiotique, impliqué dans la dernière situation, est aussi observée chez des hommes infertiles présentant une azoospermie non obstructive (ANO). Une collaboration a été mise en place entre le CHU de Rennes ayant développé une plateforme régionale pour la prise en charge des IOP et le CHI de Poissy Saint-Germain-en-Laye impliqué dans la prise en charge des NOA, afin de mettre en évidence des origines génétiques communes aux situations d'arrêt méiotique chez la femme et chez l'homme, à partir de données de séquençage massif en parallèle. Ce travail a permis de mettre en évidence de nouveaux variants dans des gènes récemment associés aux arrêts méiotiques. L'implication d'un même variant homozygote du gène *STAG3* dans une fratrie comprenant une sœur avec IOP et un frère avec ANO a été décrite. Il s'agit du premier cas de variant faux-sens homozygote décrit pour ce gène ainsi que du premier cas familial. Chez une patiente avec IOP, l'implication du gène *ZSWIM7* est suspectée. Un variant homozygote de ce gène a été observé chez 2 patients avec ANO en 2021 et encore plus récemment chez une patiente avec IOP. De nouveaux variants du gène *PSMC3IP* ont également été observés en cas d'IOP ou d'ANO. L'implication d'autres gènes comme *REC8* qui n'ont pas encore été décrits dans des situations d'arrêt méiotique est en cours d'évaluation. Ces résultats confortent l'implication des gènes « méiotiques » dans les IOP et ANO et montrent l'existence de voies moléculaires communes à ces situations d'infertilité masculine et féminine. L'ensemble de ces résultats sont en accord avec les données observées chez l'animal et en particulier la souris, où l'inactivation de gènes impliqués dans la méiose est à l'origine d'une infertilité dans les 2 sexes.

Pièce jointe : Arret meiotique_assises 2022_Jaillard.pdf

SS041 : Translocations équilibrées dans le cadre des insuffisances ovariennes prématurées : apport du whole genome sequencing et implication de nouveau gènes candidats

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anna Lokchine (1), Caroline Schluth-Bolard (2, 3), Erika Launay (4), Linda Akloul (5), Florence Demurger (6, 7), Solène Duros (8), Mathilde Domin (8), Wilfrid Carre (9), Pierre-Antoine Rollat-Farnier (10), Sylvie Odent (11, 7), Marc-Antoine Belaud-Rotureau (4, 12), Sylvie Jaillard (4, 12)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU Rennes, Rennes, France
2. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
3. Service de Génétique, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
4. Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, Hôpital Pontchaillou CHU Rennes, Rennes, France
5. Service de Génétique Clinique, CHU Rennes, Rennes, France
6. Service de Génétique Clinique, Hôpital Pontchaillou CHU Rennes, Rennes, France
7. CLAD Ouest, CHU Rennes, Rennes, France
8. Département de Gynécologie Obstétrique et Reproduction Humaine, CHU Rennes, Rennes, France
9. Laboratoire de Génétique Moléculaire et Génomique, Hôpital Pontchaillou CHU Rennes, Rennes, France
10. Laboratoire de Génétique Moléculaire et Génomique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
11. Service de Génétique Médicale, CHU Rennes, Rennes, France
12. INSERM, EHESP, IRSET (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, Université Rennes, Rennes, France

Mots clefs : Whole genome sequencing, point de cassure, insuffisance ovarienne précoce

Résumé :

Bien qu'une majorité des insuffisances ovariennes prématurées (IOP) soient idiopathiques, des causes génétiques telles que les anomalies de structure chromosomiques impliquant notamment le chromosome X ont été mises en évidence. Le mécanisme physiopathologique des anomalies équilibrées est difficile à caractériser et outre la possible perturbation de la méiose, il fait également intervenir l'interruption ou la dérégulation de gènes au niveau ou à proximité du point de cassure. Les techniques actuelles de WGS permettent une analyse fine des variants structuraux (SV), révélant une architecture complexe des points de cassures (BP).

Afin d'essayer caractériser au mieux les réarrangements équilibrés associés à des IOP, nous avons analysé une cohorte de 7 patientes. Pour l'ensemble d'entre elles, un caryotype, une ACPA ainsi qu'une analyse des points de cassure par WGS ont été réalisés. En l'absence d'interruption génique ou en cas d'interruption d'un gène sans lien avec le phénotype, les gènes situés à 1 Mb de chaque côté des points de cassure ont été analysés, en s'appuyant sur les bases de données OMIM (*online mendelian inheritance in man*), OKdb (*ovarian kaleidoscope database*) et *GeneHancer* pour les éléments régulateurs. 6/7 présentaient une translocation impliquant le chromosome X et 1/7 une translocation impliquant des autosomes (préciser laquelle). Un réarrangement complexe comprenant une translocation t(X;4) ainsi qu'une inversion sur le chromosome X a été mise en évidence. Les points de cassure observés sur le chromosome X étaient concordants avec les données de la littérature : 3/6 étaient retrouvés en Xq21 (région *POF2*) et 3/6 en Xq26 (région *POF1*). Les phénotypes associés étaient cohérents avec les données précédemment décrites de la littérature, les patientes porteuses d'un BP en Xq21 ayant un phénotype plus sévère.

Plusieurs gènes candidats ont été retenus. Le gène *EIF2AK4* était interrompu chez la patiente porteuse d'une translocation autosomique. La famille des EIF a été décrite comme impliquée dans la maturation de l'ovocyte. EIF2AK4 est fortement exprimé au niveau des ovocytes murins et des variants délétères d'EIF2AK1 ont été décrits dans des cas d'IOP syndromiques. Chez une autre patiente, *GeneHancer* a de mettre en évidence un effet longue distance sur le gène *INHBA*. Les inhibines et activines sont des hormones sécrétées par les cellules de la *granulosa*, essentielles pour la sécrétion de FSH. Le dosage de l'inhibine A chez la patiente retrouvait un taux effondré.

Cette analyse a ainsi permis de mettre en évidence de nouveaux gènes candidats à proximité ou au niveau des BP (*EIF*, *RAD*, *NUP*, *INHBA*), de confirmer les données phénotypiques de la littérature associées aux régions *POF1* et *POF2*, ainsi que de finement caractériser les SV impliqués.

Pièce jointe : Assises_LOKCHINE_SJ.docx

SS042 : Etude de l'impact des remaniements de structure chromosomique sur l'architecture nucléaire par 3D-FISH

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Julie Masson (1, 2), Sarah Ponthus (2), Emilie Chopin (3), Sophie Blesson (4), Bénédicte Demeer (5), Patrick Edery (1, 6), Marine Lebrun (7), Gaétan Lesca (1, 2), Massimiliano Rossi (1, 6), Sophie Scheidecker (8), Alain Verloes (9), Damien Sanlaville (1, 2), Julien Courchet (2), Caroline Schluth-Bolard (1, 2)

1. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
2. Equipe Métabolisme énergétique et développement neuronal, Institut NeuroMyoGène CNRS UMR 5310, INSERM U1217, Université Lyon 1, Lyon, France
3. Centre de Biotechnologie Cellulaire, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
4. Service de Génétique, CHRU Tours, Tours, France
5. Centre d'activité de génétique clinique, Pôle pédiatrie, Hôpital Nord, CHU Amiens, Amiens, France
6. GENDEV Team, INSERM U1028, CNRS UMR5292, UCBL1, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon, France
7. Service de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, CHU Hôpital Nord, Saint-Etienne, France
8. Laboratoires de Diagnostic Génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
9. Département de Génétique, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Mots clefs : translocation, 3D-FISH, noyau, monosomie 1p36

Résumé :

La chromatine est organisée dans le noyau interphasique selon une architecture tridimensionnelle hiérarchique, dont l'organisation de base est le territoire chromosomique. Cette architecture joue un rôle critique dans la régulation transcriptionnelle. La périphérie nucléaire est un environnement particulier, répressif pour la transcription, alors que l'intérieur du noyau est plus favorable à l'activité transcriptionnelle.

Les remaniements de structure chromosomique équilibrés peuvent être associés à un phénotype anormal par interruption de gène ou effet de position. Leur impact sur l'architecture nucléaire a cependant été peu étudié.

Nous avons étudié par 3D-FISH le positionnement nucléaire radial de loci impliqués dans des remaniements chromosomiques équilibrés chez huit patients atteints de déficience intellectuelle et/ou malformations congénitales. Ces remaniements, six translocations réciproques et deux inversions péricentriques, ont été préalablement caractérisés par séquençage génome entier. Suite à l'hybridation de sondes localisées à proximité des points de cassure chez les patients et des contrôles, la reconstruction et l'analyse de 50 à 100 noyaux a été réalisée à l'aide du logiciel Arivis, permettant de calculer le ratio de position radiale.

Les loci impliqués dans un même remaniement occupent des positions nucléaires radiales proches, ce qui a très probablement favorisé la survenue du réarrangement entre ces loci. Une relocalisation nucléaire radiale significative a été observée pour quatre des huit remaniements, du centre vers la périphérie pour trois d'entre eux et de la périphérie vers le centre pour un autre. Parmi ces remaniements, une translocation X-autosome t(X;1) présente une relocalisation du centre vers la périphérie du noyau pour le locus RP11-958E2 (1p36.31) sur le dérivé X. De façon intéressante, le phénotype de la patiente porteuse de cette translocation est très évocateur d'une monosomie 1p36. L'étude de l'inactivation de l'X a montré un biais en faveur du chromosome X normal. La relocalisation en périphérie du bras court du chromosome 1 pourrait être à l'origine d'un silence transcriptionnel et d'une monosomie 1p36 fonctionnelle, permettant d'expliquer le phénotype malgré le biais d'inactivation favorable.

En conclusion, ce travail montre que les remaniements chromosomiques peuvent être associés à un repositionnement nucléaire de régions chromosomiques qui pourraient ainsi jouer un rôle dans l'apparition d'un phénotype anormal.

Pièce jointe : Abstract-3DFISH-v30-09-21.docx

SS043 : Le séquençage du génome permet-il de comprendre l'hétérogénéité clinique de patients porteurs de mutations dans le gène SHANK3 ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Aline Vitrac (1), Aline Vitrac (1), Claire Leblond (1), Myriam Rachid (2), Anna Maruani (2), Freddy Cliquet (1), Alexandre Mathieu (1), Frédérique Amsellem (3), Réseau Achropuce (4), Jonathan Levy (2), Yline Capri (2), Laurence Perrin (2), Séverine Drunat (2), David Germanaud (2), Nathalie Couque (2), Céline Dupont (2), Lyse Ruaud (2), Alain Verloes (2), Richard Delorme (5), Anne Claude Tabet (2), Thomas Bourgeron (1)

1. Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, Institut Pasteur, Paris, France
2. Département de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris, France
3. Génétique Humaine et Fonctions Cognitives, INSTITUT PASTEUR, Paris, France
4. Département de génétique, Centres Hospitaliers, Paris, France
5. Service de pédopsychiatrie, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Mots clefs : SHANK3, TSA, PMS, WGS, génétique, clinique, multiple-hit

Résumé :

Les troubles du spectre autistique (TSA) font partie des troubles du neurodéveloppement (TND) et sont caractérisés par une altération des interactions sociales, la présence de comportements répétitifs et d'intérêts restreints. L'origine des TSA est multifactorielle avec une forte composante génétique et plus de 200 gènes ont été significativement associés à l'autisme.

SHANK3 code une protéine d'échafaudage de la synapse glutamatergique et des mutations *de novo* affectant *SHANK3* sont retrouvées chez environ 0,7% des patients avec TSA et jusqu'à 2% lorsque des déficiences intellectuelles (DI) sont associées. *SHANK3* est également fréquemment délété chez les patients avec une délétion terminale du 22q13 et avec syndrome de Phelan-McDermid (PMS). Les patients qui sont haploinsuffisants pour *SHANK3* présentent généralement les signes cliniques suivants: un retard développemental, un langage appauvri voire absent, une hypotonie, une déficience intellectuelle ainsi qu'un risque de développer des crises d'épilepsies et/ou un autisme chez respectivement 60% et 80% des patients.

Afin d'identifier les variants génétiques contribuant aux différences phénotypiques des patients *SHANK3*, nous avons sélectionné 65 patients porteurs de SNV, indels ou CNV affectant *SHANK3* et effectué un séquençage complet de leur génome (ainsi que celui de leur parents et frères et sœurs lorsque leur ADN était disponible). Nous avons également collecté pour tous ces patients *SHANK3* un large set de données cliniques.

Nous vous présenterons le profil clinique et génétique de ces patients. En particulier nous fournirons une description précise des variants *de novo* et hérités identifiés. Par comparaison avec le profil génétique de patients avec TSA sans mutations *SHANK3*, nous déterminerons si les patients porteurs de mutations dans *SHANK3* accumulent des mutations qui pourraient expliquer les différentes atteintes cliniques. L'analyse des mutations *de novo* montre d'ores et déjà la présence de variants additionnels dans des gènes associés aux TND et considérés comme délétères. L'ensemble de ces résultats génétiques et l'analyse fine des corrélations phénotypiques/génétiques seront également exposés.

Pièce jointe : AlineVitrac_Abstract_Poster.docx

SS044 : L'ataxie spinocérébelleuse de type 25 (SCA25) expliquée par des variants pathogéniques du gène *PNPT1* : la fin d'une longue histoire ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mathieu Barbier (1), Melanie Bahlo (2), Alessandra Pennisi (3), Maxime Jacoupy (1), Claire Ewencyk (1), Kayli Davies (4), Patricia Lino-Coulon (1), Claire Colace (1), Haloom Rafehi (2), Nicolas Auger (1), Brendan Ansell (2), Katherine Howell (4), David Amor (4), Emeline Mundwiller (1), Lena Guillot-Noël (1), Elsdon Storey (5), McKinlay Gardner (6), Mathew Wallis (7), Alfredo Brusco (8), Olga Corti (1), Agnès Rötig (3), Richard Leventer (4), Alexis Brice (1), Martin Delatycki (4), Giovanni Stevanin (1), Paul Lockhart (4), Alexandra Durr (9)

1. INSERM U1127, CNRS UMR 7225, UPMC Université Paris 06 UMR S1127, Institut du Cerveau (ICM), Paris, France
2. Department of Medical Biology, University of Melbourne, Melbourne, Australie
3. Inserm UMR_S1163, Institut Imagine, Paris, France
4. Department of Paediatrics, University of Melbourne, Melbourne, Australie
5. School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, France
6. Clinical Genetics Group, University of Otago, Dunedin, Nouvelle-Zélande
7. Clinical Genetics Service, University of Melbourne, Melbourne, Australie
8. Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italie
9. ICM Brain and Spine Institute, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225/AP-HP, National Reference center for rare diseases "Neurogénétique", Sorbonne Université, Paris, France/Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France, Paris, France

Mots clefs : SCA25; Ataxie spinocérébelleuse dominante; NGS; *PNPT1*; réponse interféron type I

Résumé :

Les formes dominantes d'ataxies spinocérébelleuses (ASC) sont caractérisées par une hétérogénéité génétique importante. A ce jour, 48 loci associés au ASC sont décrits, certains sans gène responsable identifié, comme le locus SCA25. Ce locus a été identifié pour la première fois par notre équipe et publié en 2004 suite à une analyse de liaison génétique issue de l'étude d'une grande famille. Les patients de cette famille souffrent principalement d'ataxie et de neuropathie sensitive, avec une sévérité très variable. A l'époque aucun gène candidat n'avait pu être défini.

Plus récemment, des analyses NGS (whole exome, whole genome et RNA-Seq) effectuées au sein de cette famille française ainsi que dans une seconde grande famille australienne dont la maladie était elle aussi liée au même locus, ont permis de mettre en évidence le gène *PNPT1* comme gène candidat commun entre les deux familles. Les variants identifiés dans ces deux familles altèrent l'épissage, introduisant un décalage du cadre de lecture débutant au même acide aminé du domaine protéique S1 de liaison aux ARN de la protéine PNPase, codée par le gène *PNPT1*. Une troisième variation introduisant un codon Stop prématuré dans le même domaine protéique S1 a également pu être détectée chez un patient présentant des signes cliniques similaires. Dans un second temps nous avons montré sur des fibroblastes de patients que ces variants induisaient une baisse nette d'expression protéique, avec la présence de protéines tronquées également produites en très faible quantité.

Un des rôles de la protéine PNPase est notamment de prévenir l'accumulation anormale d'ARN mitochondriaux double-brin dans la mitochondrie, et de limiter ainsi leur fuite dans le cytoplasme. Cette accumulation cytoplasmique est à la base d'une réponse interféron de type 1 exacerbée et délétère dans les formes récessives de mutations *PNPT1*, comme observée dans d'autres interféronopathies. Une signature transcriptionnelle témoignant d'une réponse interféron de type 1 anormalement élevée chez les hétérozygotes atteints d'ASC a ainsi pu être détectée dans le sang (lymphocytes), contrairement à un porteur sain, et aux individus non porteurs utilisés comme contrôles. Ces résultats suggèrent que l'effet délétère des variants hétérozygotes de *PNPT1*, via l'accumulation d'ARN mitochondriaux double-brin, va résulter en

une réponse interféron de type 1 exacerbée qui pourrait être à la base du développement de la maladie.

La résolution du locus SCA25, presque 20 ans après la description initiale, permet donc d'établir un lien entre la physiologie des ARN mitochondriaux, les interféronopathies de type 1, et certaines formes dominantes d'ataxies spinocérébelleuses.

SS045 : Spectres cliniques et génétiques d'une série de 1550 patients atteints de paraplégie spastique héréditaire explorés par panel de gènes : description de la plus grande série mondiale.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Guillaume Banneau (1, 2), Jean-Loup Méreaux (3), Mélanie Papin (3, 4), Giulia Coarelli (3, 1), Rémi Walter (3, 4), Laure Raymond (3, 4), Bophara Kol (1), Olivier Ariste (5), Livia Parodi (3, 6), Laurène Tissier (1), Mathilde Mairey (3, 4), Samia Ait Said (1), Célia Gautier (3, 4), Marine Guillaud-Bataille (1), the French SPATAX clinical network (7), Sylvie Forlani (3), Pierre de la Grange (8), Alexis Brice (3), Giovanni Vazza (6), Alexandra Durr (3, 9), Eric Leguern (3, 1), Giovanni Stevanin (3, 4)

1. APHP, Sorbonne Université, Département de génétique médicale, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France
2. Service de Génétique Médicale, CHU Purpan Toulouse, Toulouse, France
3. Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France
4. Paris Sciences Lettres University, EPHE, Paris, France
5. GenoDiag, Paris Biotech Santé, Paris, France
6. Department of Biology, University of Padua, Padua, Italie
7. , , Paris, France
8. GenoDiag, Paris Biotech Santé, paris, France
9. APHP, Sorbonne Université, Département de génétique médicale, CHU Pitié-Salpêtrière, PARIS, France

Mots clefs : NGS, paraplégies spastiques, neurogénétique

Résumé :

Les paraplégies spastiques héréditaires (PSH) sont des maladies neurologiques rares, phénotypiquement et génétiquement hétérogènes, avec une prévalence estimée à 5/100 000 hab. en Europe. Ces pathologies se caractérisent principalement par la présence d'un syndrome pyramidal progressif et d'une spasticité des membres inférieurs dans les formes « pures », les formes « complexes » étant associées à un ou plusieurs signes neurologiques ou extra-neurologiques. En plus d'une grande hétérogénéité clinique, les PSH sont également caractérisées par une diversité des modes de transmission (autosomique dominant ou récessif, lié à l'X, mitochondrial) et des gènes impliqués. A ce jour, des mutations ont été décrites dans plus d'une soixantaine de gènes.

Depuis plusieurs années, nous utilisons en routine diagnostique un panel de 65 gènes (puis 72 gènes depuis peu). Plus de 1500 cas index ont pu être explorés dans le cadre d'un diagnostic moléculaire de PSH, ce qui en fait la plus grande série mondiale de patients décrite à ce jour. Pour 30% des patients explorés, il a été possible d'identifier le gène responsable de la pathologie. Les gènes *SPAST* et *SPG7* sont les gènes les plus fréquemment impliqués, touchant respectivement 142 (9.2%) et 75 (4.8%) patients. *KIF1A*, *ATL1*, *SPG11* et *KIF5A* représentent chacun plus de 1% des cas. Au total, nous avons identifiés 661 variants (382 variants uniques), 30 d'entre eux s'avérant des variants structuraux (CNV).

Cette grande cohorte nous a permis d'obtenir une vue d'ensemble des spectres cliniques et génétiques des paraplégies spastiques héréditaires en pratique clinique. En raison de la grande variabilité phénotypique, il n'existe pas de signe assez spécifique permettant de prédire le gène impliqué, mais certaines associations de symptômes ont été retrouvées liées à des sous-types particuliers. Enfin, nous avons confirmé l'efficacité diagnostique d'un panel de séquençage ciblé comme test génétique de première ligne dans les PSH. Elle apparaît ainsi comme une stratégie pertinente pour identifier des variants dans les gènes impliqués les plus rares et pour détecter des CNV via une analyse basée sur la couverture, détection qui s'avère pour l'instant moins efficace dans les données d'exome. Cette détection s'avère cruciale car ces CNV représentent une proportion importante des variants pathogènes dans les paraplégies spastiques héréditaires (jusqu'à 7% des patients), notamment pour *SPAST*, *SPG11* et *REEP1*. Enfin, dans un sous-ensemble de 45 cas index négatifs avec notre panel, un séquençage de l'exome a permis d'atteindre un rendement diagnostique théorique de 54% en focalisant l'analyse sur les gènes impliqués dans des maladies héréditaires humaines. Nous proposons donc une stratégie diagnostique en deux étapes combinant l'utilisation d'un

panel de gènes suivi du séquençage de l'exome ou le génome entier dans les cas négatifs. L'approche exome / génome permet dans un second temps l'identification de nouveaux gènes potentiels.

SS046 : Conséquences développementales du déficit autophagique par mutations d'ATG7 chez l'homme**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Jack J Collier (1), Claire Guissart (2), Monika Oláhová (3), Souphatta Sasorith (2, 4), Florence Piron-Prunier (5), Fumi Suomi (6), David Zhang (7), Nuria Martinez-Lopez (3, 8), Nicolas Leboucq (9), Angela Bahr (10), Silvia Azzarello-Burri (10), Selina Reich (11), Ludger Schöls (11), Tuomo M Polvikoski (12), Pierre Meyer (13, 4), Lise Larrieu (2), Andrew M Schaefer (1), Hessa S Alsaif (14), Suad Alyamani (14), Stephan Zuchner (15), Inês A Barbosa (16), Charu Deshpande (17), Angela Pyle (1), Anita Rauch (10), Matthias Synofzik (11), Fowzan S Alkuraya (18), François Rivier (13, 4), Mina Ryten (7), Robert McFarland (1), Agnès Delahodde (5), Thomas G McWilliams (6), MICHEL KOENIG (2, 4), Robert W Taylor (1)

1. Wellcome Centre for Mitochondrial Research and Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Royaume-Uni
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU de Montpellier, Institut Universitaire de Recherche Clinique, Montpellier, France
3. Wellcome Centre for Mitochondrial Research, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Royaume-Uni
4. PhyMedExp, UMR9214 CNRS-UM U1046 INSERM, Université de Montpellier, Montpellier, France
5. Institute for Integrative Biology of the Cell (I2BC), CEA, CNRS, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France
6. Translational Stem Cell Biology & Metabolism Program, Research Programs Unit, and Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finlande
7. Reta Lila Weston Research Laboratories, Department of Molecular Neuroscience, University College London (UCL) Institute of Neurology, London, Royaume-Uni
8. Department of Radiation Oncology, Albert Einstein College of Medicine, New York, Etats-Unis
9. Département de Neuroradiologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France
10. Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Schlieren-Zurich, Suisse
11. Hertie-Institute for Clinical Brain Research (HIH) and Center of Neurology, and German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), University of Tübingen, Tübingen, Allemagne
12. Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Royaume-Uni
13. Département de Neuropédiatrie and Reference Center for Neuromuscular Diseases Atlantic-Occitania-Caribbean (AOC), CHU de Montpellier, Montpellier, France
14. Department of Genetics, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Arabie saoudite
15. Dr. John T. Macdonald Foundation, Department of Human Genetics, and John P. Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Etats-Unis
16. Division of Genetics and Molecular Medicine, King's College London School of Medicine, Guy's Hospital, London, Royaume-Uni
17. Clinical Genetics Unit, Guys and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, Royaume-Uni
18. Department of Genetics and Department of Anatomy and Cell Biology, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Arabie saoudite

Mots clefs : Neurodégénératif, autophagie, ATG7, cervelet, corps calleux**Résumé :**

L'autophagie est un mécanisme majeur de dégradation intracellulaire des cellules eucaryotes. Le KO systémique des gènes centraux de l'autophagie (ATG) chez la souris entraîne une mortalité embryonnaire ou périnatale, et les modèles conditionnels présentent des signes de neuro-dégénérescence. Une altération de l'autophagie a été associée à un large spectre de maladies multifactorielles chez l'homme, mais les formes héréditaires sont rares. Nous avons identifié 12 patients de 5 familles avec mutations récessives d'ATG7, un gène majeur indispensable pour la voie classique de l'autophagie dégradative, et un tableau complexe d'atteinte neuro-développementale. Les patients présentent une atrophie du cervelet et de la partie postérieure du corps calleux, ainsi que différents degrés de dysmorphie faciale. Les patients survivent jusqu'à l'âge adulte, malgré l'altération du flux autophagique résultant de la diminution ou de l'absence de la protéine ATG7. Bien que la séquestration autophagique était significativement diminuée, une activité basale résiduelle a été clairement identifiée dans les fibroblastes et muscle squelettique déficients en protéine ATG7. En conclusion, cette étude montre que l'absence ou la diminution drastique d'ATG7, une enzyme effectrice essentielle de l'autophagie, est compatible avec la survie dans un contexte d'atteinte neuro-développementale, et ce en l'absence de paralogue fonctionnel connu.

SS047 : Utilisation d'une technologie basée sur les ultrasons pour optimiser le traitement par thérapie génique du cerveau des souris modèles du syndrome de Rett**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Marie-Solenne Felix (1), Emilie Borloz (1), Khaled Metwally (2), Valerie Matagne (1), Ambre Dauba (3), Yann Ehinger (1), Benoit Larrat (4), Laurent Villard (1), Anthony Novell (3), Serge Mensah (5), Jean-Christophe Roux (1)

1. Human Neurogenetics, MMG U1251, Marseille, France
2. , Aix Marseille Univ., CNRS, Centrale Marseille, LMA UMR 7031, Marseille, France
3. , Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Inserm, BioMaps, Service Hospitalier Frédéric Joliot, 91401 Orsay, France, Orsay, France
4. , Université Paris-Saclay, CNRS, CEA, DRF/JOLIOT/NEUROSPIN/BAOBAB, 91191 Gif-sur-Yvette, France, Gif Sur Yvette, France
5. , Aix Marseille Univ., CNRS, Centrale Marseille, LMA UMR 7031, 13013 Marseille, France,, Marseille, France

Mots clefs : Mecp2, Syndrome de Rett, Thérapie génique, Souris modèles, Traitement, Cerveau**Résumé :**

Le syndrome de Rett (RTT) est une pathologie neurologique sévère et progressive touchant les femmes et causée par des mutations du gène *MECP2*. La preuve de la réversibilité des symptômes chez un modèle murin indique l'importance du développement de stratégies thérapeutiques avec le gène *MECP2*. En effet, la thérapie génique utilisant un vecteur permettant l'expression de *MECP2* pourrait être bénéfique aux patientes RTT.

Ces dernières années, beaucoup de progrès ont été réalisés pour la thérapie génique ciblant le système nerveux central (SNC), en partie grâce à l'utilisation d'AAV9 qui ont la capacité de franchir la BHE et d'infecter les cellules du cerveau après une administration intraveineuse. Notre équipe a précédemment montré que l'administration intraveineuse d'un AAV9-Mecp2 permet des effets thérapeutiques discrets avec cependant une récupération totale des symptômes respiratoires des animaux modèles. La faible transduction de l'AAV dans le cerveau (6 à 20% des cellules en fonction des structures) explique les effets bénéfiques limités. De plus, nous avons observé des effets secondaires importants chez les souris femelles modèles du RTT avec une hépatotoxicité menant parfois au décès de l'animal. La présence de la barrière hémato-encéphalique (BHE), limite la transduction des AAVs dans le cerveau. Cette barrière induit la concentration des vecteurs thérapeutiques en périphérie ce qui mène à une captation massive des vecteurs par le foie et donc des effets secondaires toxiques. Il est donc important de trouver de nouvelles solutions alternatives pour améliorer l'accès au cerveau du matériel thérapeutique. L'utilisation d'ultrasons focalisés (FUS) couplée à l'injection intraveineuse de microbulles (MB) est connue depuis plusieurs années pour permettre l'ouverture temporaire de la BHE. L'apport de cette technologie sur l'optimisation de la thérapie génique visant le cerveau entier n'avait pas encore été étudiée. Nous avons démontré que l'utilisation des FUS couplée à l'injection intraveineuse de MB permet d'augmenter de façon homogène et importante la transduction des AAV9 dans le cerveau des souris injectées par voie intraveineuse. L'absence d'effets secondaires à court et à long-termes rend la technologie sûre et en fait un réel atout. Nos premiers résultats en utilisant cette nouvelle technologie couplée à l'administration intraveineuse d'un AAV9-Mecp2, chez des souris mâles modèles du RTT, nous montrent une amélioration importante de la survie des animaux traités avec un maintien de leur poids. Les évaluations fonctionnelles sont en cours d'analyse. Cette technique représente un espoir important pour le traitement des maladies neurologiques par thérapie génique, comme le RTT, en augmentant la disponibilité du matériel thérapeutique dans l'entièreté du cerveau. Nous espérons que cette technologie permettra aussi la diminution de la circulation des AAVs dans les organes périphériques et donc la limitation des effets secondaires.

SS048 : 10 ans d'ACPA sur indication d'épilepsie aux Hospices Civils de Lyon - Rendement diagnostique, CNV retrouvés et stratégie à l'ère du séquençage du génome

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Evan GOUY (1), Nicolas CHATRON (1, 2), Caroline SCHLUTH-BOLARD (1, 2), Marianne TILL (1), Damien SANLAVILLE (1, 2), Gaétan LESCA (1, 2)

1. Service de génétique médicale, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

2. Institut Neuromyogène, Equipe Métabolisme énergétique et développement neuronal, CNRS UMR 5310, INSERM U1217, Université Lyon 1, Lyon, France

Mots clefs : Epilepsie, ACPA, PAGEM, Génome, CNV, Rendement, Postnatal, données incidentes, stratégie diagnostique

Résumé :

Les investigations génétiques dans les épilepsies ont connu plusieurs **révolutions successives** dont du début des **années 2010** avec l'avènement de l'**ACPA**. Le **séquençage du génome** de plus en plus accessible est certainement la **prochaine étape**. Dans le cadre du **PFMG2025**, le **séquençage de génome** est aujourd'hui réservé aux **épilepsies débutant avant 2 ans**. La possibilité de **détecter les CNV** par cette approche nous a poussé à quantifier l'**apport diagnostique de l'ACPA dans un contexte d'épilepsie** depuis son démarrage dans cette indication aux Hospices Civils de Lyon (HCL) en 2011 pour envisager la **future stratégie diagnostique**.

Dans cette **étude rétrospective**, nous avons repris **l'ensemble des données des ACPA postnatales**, réalisées entre **2011 et 2021 aux HCL**, chez des patients dont les informations cliniques de la prescription mentionnaient une **épilepsie isolée ou syndromique**. Sur toute la période considérée une **puce 180k** (Agilent Technologies, AMADID : 022060) a été utilisée.

Nous avons analysé les **CNV identifiés** chez ces patients pour calculer le **rendement diagnostique** (avant et après réinterprétation avec les recommandations actuelles), **caractériser les CNV retrouvés** (nombre de copie, taille, contenu génique) et le **risque de données incidentes**. L'évaluation du contenu génique est basée sur les 139 gènes du Panel d'Analyse des Gènes d'Epilepsie Monogénique (PAGEM) v5, utilisé entre autres par notre laboratoire.

À date de ce résumé, sur **8786 ACPA** réalisées en postnatal aux HCL sur la période de l'étude, **892** l'ont été chez des patients présentant une **épilepsie**. Parmi ces patients, **12.6 %** (112) sont porteurs d'un ou plusieurs des **131 CNV** interprétés comme **probablement pathogènes ou pathogènes**. Parmi ces CNV, **94** sont des **pertes** et **37** des **gains**. **Deux tiers** (67 %) de ces CNV (probablement) pathogènes dépassent **1 Mb**, **16 %** sont compris entre **400 kb et 1 Mb** et **16.8 %** ont une taille **< 400 kb**. **Cinquante-quatre** (41%) CNV couvrent au moins partiellement un gène du PAGEM V5. Cela correspond à **46 patients** (41%) pour lesquels le PAGEM serait susceptible de réaliser un diagnostic au moins partiel. Sur les 139 gènes du PAGEM v5, **46** (33%) sont représentés **≥ 1 fois** dans les CNV retrouvés. **Neuf diagnostics « incidentaux »** ont été réalisés (8% des patients avec diagnostic). En excluant les données incidentes, le **rendement après réinterprétation** est de **8,6 %** (77 patients).

Notre étude met en évidence **l'importance de l'implication des CNV** dans cette indication très hétérogène. Notre **rendement diagnostique est cohérent** avec celui décrit dans la littérature (5-13%, (1)). Nous présenterons les **données complètes** des CNV identifiés, notamment leur **contenu génique**. Ainsi, en attendant que le génome soit aussi accessible en termes de **coût et délai de rendu**, l'ACPA reste pertinente en cas d'**épilepsie syndromique**. En ajoutant au PAGEM des **captures de régions génomiques** au niveau des **CNV récurrents**, cette nouvelle version du PAGEM sera encore plus **efficace** pour les **épilepsies isolées**.

Pièce jointe : Assises FFGH 2022 - Rétrospective ACPA Epilepsie.docx

SS049 : Révertants cellulaires dans les maladies mendéliennes : recherche des variants somatiques non tumorigéniques dans les Téloméropathies

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ibrahima BA (1, 2), Agathe HERCENT (3, 4), Cécile MASSON (5), Patrick Revy (6), Raphael Borie (7, 2), Catherine Boileau (8), Bruno Crestani (9, 2), CAROLINE KANNENGIESSER (10, 2)

1. génétique, hôpital Bichat, PARIS, France
2. U1152, INSERM, PARIS, France
3. Génétique , Hôpital Bichat, Paris, France
4. U1152, INSERM, Paris, France
5. plateforme de bioinformatique, Imagine, Paris, France
6. U1163, Imagine, PARIS, France
7. Pneumologie, Hôpital Bichat, Paris, France
8. génétique, hôpital Bichat, Paris, France
9. Pneumologie, Hôpital Bichat, paris, France
10. génétique, Hôpital Bichat, PARIS, France

Mots clefs : réversion-variants somatiques- Téloméropathies

Résumé :

Les réversions cellulaires dans les maladies mendéliennes ne sont pas rares, particulièrement dans les maladies immuno-hématologiques (Revue P Revy, C Kannengiesser et Alain Fischer, Nat Genetics, 2019). Un variant somatique contrebalançant le défaut induit par la(les) mutation(s) constitutionnelle(s) est sélectionné et détectable dans le sang. Ces sauvetages somatiques (*Somatic genetic rescue*, SGR) peuvent impliquer directement le gène ou indirectement (Revy, Nat Genetics, 2019). Dans les téloméropathies, maladie d'expression clinique variable (moelle, poumon, foie, peau, ...) caractérisée par des mutations germinales perte de fonction dans les gènes de la maintenance des télomères, certains patients, porteurs de variations pathogènes constitutionnelles de *TERT*, *TERC* et *PARN*, acquièrent une mutation somatique activatrice du promoteur du gène *TERT* codant la télomérase en dehors de tout contexte tumoral (Maryoung, et al., 2017 ; Gutierrez-Rodriguez, et al., 2018). Les 3 variants du promoteur de TERT (-57, -124 et -146) ont été extensivement étudiés dans le domaine des cancers et sont associés à une augmentation de l'expression du gène TERT par une augmentation de l'affinité des facteurs de transcription pour le promoteur de TERT. En PCR digitale, technique ultra-sensible, nous avons recherché les 3 variants récurrents du promoteur de TERT (-57, -124 et -146) sur notre cohorte de téloméropathie (n=500 individus) et 800 contrôles. Nous montrons que le SGR peut être indirect aussi sur les gènes *RTEL1*, *NHP2*, *DKC1* et *ACD* (données non publiées). La probabilité d'identifier ces clones augmente avec l'âge des patients. Ainsi, ces variants somatiques constituent des marqueurs de téloméropathie et peuvent aussi aider à l'interprétation de variants constitutionnels difficilement classables (classe 3).

SS051 : Mise en place d'une stratégie d'analyse NGS pour détecter les variations pathogéniques de l'épissage dans plusieurs gènes de prédisposition au cancer

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alice Fievet (1), Odile Cabaret (2), Clémentine Gabillaud (1), Molka Sebai (2), Céline Sengul Kara (1), Hela Sassi (1), Henintsoa Ratsimiala (1), Marie-Aude Robert de Rancher (1), Brigitte Bressac-de Paillerets (1), Roseline Tang (1), Etienne Rouleau (3, 4)

1. Service de Génétique des Tumeurs, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France
2. Génétique des tumeurs - génétique constitutionnelle, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France
3. Génétique des tumeurs, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France
4. Plateforme AMMiCa, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France

Mots clefs : épissage, prédisposition au cancer, RNASeq, ddPCR, OneStep RT-PCR

Résumé :

INTRODUCTION : L'impact sur l'épissage des anomalies génétiques peut expliquer une part des prédispositions au cancer. Jusqu'à présent, ces analyses étaient réalisées de manière ciblée en fonction des anomalies identifiées sur l'ADN. Toutefois, les variations physiologiques de l'épissage pouvaient entraîner des faux négatifs ou des faux positifs en fonction du positionnement des amorces PCR et des transcrits alternatifs. Enfin, la technique consiste une extraction d'ARN sur des lignées lymphoblastoïdes traitées à la puromycine. Il était important de voir la possibilité d'utiliser d'autres types de matériel, en particulier le matériel fixé en paraffine ou le prélèvement sanguin sur le tube Paxgen.

MATÉRIEL : Nous avons mis en place un panel XT HS Agilent de 54 gènes comprenant plusieurs isoformes pour chacun de ces gènes et couvrant tous les gènes étudiés dans le service de génétique des tumeurs de Gustave Roussy. 56 variants ont été étudiés sur 22 gènes. Des stratégies complémentaires ont été appliquées : OneStep PCR sanger pour confirmer les anomalies avec des migrations sur TapeStation (Agilent) et ddPCR avec l'approche Stilla pour confirmer les variations quantitatives de certains transcrits.

RESULTAT : Il y a eu 42 analyses NGS, 21 analyses en OneStep PCR et 1 analyse en ddPCR. Sur les 56 variants étudiés, 22 résultats sont en faveur d'un effet sur l'épissage pour les gènes BAP1, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, MET, MLH1, MSH6, NBN, PALB2, POT1 et VHL. 25 résultats sont négatifs et ne sont pas en faveur d'un effet. 9 cas sont encore en cours d'évaluation. 8 cas ont été étudiés sur du tissu (congelé ou fixé) dont un cas non contributif. Deux approches quantitatives ont été utilisées : quantification en ddPCR et RNASeq après avoir normalisé avec une gène de ménage.

DISCUSSION : Notre stratégie permet de faciliter la mise en place en routine d'une paillasse pour étudier l'épissage des gènes de prédisposition. Elle montre l'avantage du panel de gènes. Nous avons pu aussi montrer la pertinence d'une approche OneStep PCR pour confirmer les résultats et travailler sur matériel dégradé comme des tumeurs. Enfin, l'approche quantitative en ddPCR est indispensable pour qualifier l'événement et confirmer l'impact total sur l'épissage de l'événement.

CONCLUSION : Ces résultats permettent d'illustrer l'importance de coordonner plusieurs outils pour valider et comprendre l'impact des variants sur les épissages alternatifs. Les données produites ouvrent aussi une amélioration des connaissances sur l'épissage alternatif de ces gènes.

SS052 : Risque de cancer des patients porteurs d'un variant pathogène de *SUFU* et recommandations basées sur le génotype (*SUFU* ou *PTCH1*) pour la surveillance oncologique des patients porteurs d'un syndrome de Gorlin - rapport du groupe européen "SIOPE Host Genome"

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Léa Guerrini-Rousseau (1), Smith Miriam (2), Christian Kratz (3), Julien Masliah-Planchon (4), Sebastian Waszak (5), Pia Alhopuro (6), Patrick Benusiglio (7), Franck Bourdeaut (8), Inès Brecht (9), Giada Del Baldo (10), Maria Luisa Garre (11), Corrie Gidding (12), Steffen Hirsch (13), Pauline Hoarau (14), Mette JORGENSEN (15), Lucie Lafay-Cousin (16), Angela Mastronuzzi (10), Lorenza Pastorino (17), Stefan Pfister (18), Christopher Schroeder (19), Pia Vahteristo (20), Roseline Vibert (21), Catheline Vilain (22), Nicolas Waespe (23), Ingrid Winship (24), Beate Doergeloh (25), Saskia Hopman (26), Michaela KUHLEN (27), Orli Michaeli (28), Till Milde (29), Vita Ridola (30), Alexandra Russo (31), Salvador Hector (32), Gareth Evans (2), Laurence Brugieres (1)

1. Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, U981, Gustave Roussy, Villejuif, France
2. Manchester Centre for Genomic Medicine, St Mary Hospital, University of Manchester, Manchester, Royaume-Uni
3. Paediatric Haematology and Oncology, Hannover Medical School, Hannover, Allemagne
4. Génétique et biologie des Cancers, Institut Curie, Paris, France
5. Division of Paediatric and Adolescent Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norvège
6. Medical and Clinical Genetics, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlande
7. Département de génétique et Institut Universitaire de Cancérologie, APHP Pitié Salpêtrière, Paris, France
8. Oncologie pédiatrique Adolescents Jeunes Adultes, Institut Curie, Paris, France
9. Children's Hospital, Children's Hospital, University of Tuebingen, Tuebingen, Allemagne
10. Department of Hematology/Oncology, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italie
11. Neuro Oncology Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italie
12. Neuro Oncology Department, Princess Maxima Center, Utrecht, Pays-Bas
13. Institute of Human Genetics, Heidelberg University Hospital, Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KITZ), Heidelberg, Allemagne
14. Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, U981, Gustave Roussy, Villejuif, France
15. Paediatric Oncology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, Royaume-Uni
16. Paediatric Hematology Oncology and Bone Marrow Transplantation, Alberta Children's Hospital and Cumming School of Medicine, Calgary, Canada
17. Genetics of Rare Cancers, IRCCS Policlinico San Martino, Genoa, Italie
18. Division of Pediatric Neurooncology, Heidelberg University Hospital, Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KITZ), Heidelberg, Allemagne
19. Institut of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tuebingen, Tuebingen, Allemagne
20. Department of Medical and Clinical Genetics, University of Helsinki, Helsinki, Finlande
21. Department of Genetics, APHP Pitié Salpêtrière, Paris, France
22. Department of Genetics, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgique
23. CANSEARCH research platform in paediatric oncology and hematology, Institut of Social and Preventive Medicine, University of Geneva, University of Bern, Bern, Suisse
24. Genomic Medicine and Family Cancer Clinic, The Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australie
25. Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hannover Medical School, Hannover, Allemagne
26. Department of Genetics, University Medical Centre, Utrecht, Pays-Bas
27. Department of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, University Children's Hospital, Dusseldorf, Allemagne
28. Hematology/oncology, Schneider Children's Medical Center, Petach Tikvah, Israël
29. Department of Hematology/Oncology, Heidelberg University Hospital, Hopp Children's Cancer Center Heidelberg (KITZ), Heidelberg, Allemagne
30. Department of Paediatric Hematology/Oncology, MITERA Children's Hospital, Athens, Grèce
31. Department of Paediatric Hematology/Oncology, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, Allemagne
32. Paediatric Oncology Department, Sant Joan de Deu Children's hospital, Barcelona, Espagne

Mots clefs : Syndrome de Gorlin, *SUFU*, *PTCH1*, syndrome de prédisposition au cancer, risque de cancer, protocole de surveillance

Résumé :

Les variants pathogènes (VP) des gènes *PTCH1* et *SUFU* sont responsables du syndrome de Gorlin (OMIM109400) dont les risques tumoraux sont différents selon le gène causal. Si les tumeurs associées aux VP de *PTCH1* sont bien connues, les données permettant d'évaluer le risque de cancer associé aux VP de *SUFU* étaient jusqu'à présent limitées. Nous avons réalisé, dans le cadre du groupe SIOPE HGWG, une étude sur 172 patients porteurs d'un VP de *SUFU* (83 cas index et 89 apparentés) afin de préciser le spectre tumoral et le risque de cancer. Au total 117/172(68%) patients ont développé au moins une tumeur: médulloblastome (86 patients, âge médian au diagnostic 18 mois), carcinome basocellulaire (CBC) (25 patients, âge médian au diagnostic 44 ans), méningiome (20 patients, âge médian au diagnostic 40 ans), tumeurs génitales (11 patients, âge médian 14 ans). L'incidence cumulée de cancers analysée seulement chez les apparentés porteurs d'un variant de *SUFU* est estimée à 14.4%[CI95%:6.8-21.4], 18.2%[CI95%:9.7-25.9] et 44.1%[CI95%:29.7-55.5] à 5, 20 et 50 ans. Les patients porteurs d'un VP constitutionnel de *SUFU* ont un risque accru de tumeurs sur l'ensemble de la vie avec un spectre dominé par la survenue de médulloblastome avant l'âge de 5 ans (risque cumulé à 5 ans de 13,3 % [IC95 % :6-20,1], stable ensuite), de tumeurs génitales à l'adolescence, et de CBC et de méningiome à l'âge adulte, justifiant des programmes de surveillance adaptés. Le risque cumulé de tumeur génitale, CBC et méningiome à l'âge de 50 ans était de 4,6 % [IC95 % :0-9,7], 28,5 % [IC95 %:13,4-40,9] et 5,2 % [IC95 % : 0-12].

En nous basant sur les données déjà publiées sur les risques oncologiques associés aux mutations de *PTCH1*, ces résultats ont conduit le SIOPE

HGWG à proposer des recommandations de surveillance basées sur le génotype, pour les patients avec un syndrome de Gorlin :

Dépistage des CBC: Examen dermatologique annuel, à partir de 10ans (*PTCH1*) et à partir de 20ans (*SUFU*), plus tôt en cas de radiothérapie antérieure.

Dépistage des kératokystes du maxillaire : Examen odontologique débutant vers l'âge de 2 ans, orthopantomogramme annuel à partir de 8 ans (*PTCH1*).

Dépistage des médulloblastome : Examen neurologique (3 à 4 fois/an de 0 à 3ans, puis 2 fois/an de 4 à 5 ans). IRM cérébrale sans injection sauf le 1^{er} examen seulement en cas de doute clinique (*PTCH1*), tous les 3-4 mois de 0 à 3ans, puis tous les 6 mois de 3 à 5 ans (*SUFU*).

Dépistage des méningiomes : IRM cérébrale tous les 3 à 5 ans à partir de 30 ans, et plus tôt si radiothérapie antérieure (*SUFU*).

Dépistage des tumeurs de l'ovaire : échographie pelvienne une fois vers 18 ans (*PTCH1*) ou tous les 3 ans, à partir de 5 ans (*SUFU*).

Dépistage des fibromes cardiaques: échographie cardiaque dès le diagnostic de Gorlin (*PTCH1* et *SUFU*).

Le suivi des patients traités par radiothérapie doit être prolongé en raison du risque de tumeurs secondaires. Une évaluation prospective de l'efficacité de ces recommandations est requise.

SS053 : Etude moléculaire des gènes LZTR1, SMARCB1 et NF2 chez 254 patients atteints de schwannomatose : identification d'un exceptionnel variant en mosaïque dans SMARCB1

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jean-Marie RAVEL (1, 2), Juliette QUILICHINI (3), Laurence PACOT (3, 4), Raphaël LEMAN (5), Cécile BARBANCE (3), Marie BLONSKI (6), Marie MULLER (2), Nicolas VAUCOULEUR (3), Juliette NECTOUX (3), Dominique VIDAUD (3, 4), Eric PASMANT (3, 4), Michel KALAMARIDES (7), Matthieu PEYRE (7), Bruno LEHEUP (2, 8), Béatrice PARFAIT (3, 4)

1. Laboratoire de Génétique Médicale, CHRU de Nancy - Université de Lorraine, Nancy, France
2. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy - Université de Lorraine, Nancy, France
3. Fédération de Génétique et Médecine Génomique - Service de Médecine Génomique des maladies de Système et d'Organe, APHP.Centre-Université de Paris - HôpitalCochin, PARIS, France
4. INSERM UMR S1016, Institut Cochin & Université de Paris, PARIS, France
5. Laboratoire de Biologie et Génétique du Cancer, Centre François Baclesse, CAEN, France
6. Service de Neurologie, CHRU de Nancy - Université de Lorraine, Nancy, France
7. Service de Neurochirurgie, APHP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS, France
8. INSERM UMR_S 1256, Nutrition, Genetics, and Environmental Risk Exposure (NGERE), Université de Lorraine, Nancy, France

Mots clefs : Schwannomatose - NF2 - LZTR1 - SMARCB1 - mosaïque - point de branchement

Résumé :

La schwannomatose est une maladie rare avec une incidence de 1/40000 à 1/70000 caractérisée par la présence de schwannomes multiples se développant au niveau de la gaine des nerfs du système nerveux central et/ou périphérique associés dans de rares cas à la présence de méningiomes. *SMARCB1* et *LZTR1* sont les deux gènes majeurs responsables de la maladie. Des altérations du gène *NF2* sont également responsables du développement de schwannomes multiples associés à d'autres types de tumeurs dans la neurofibromatose de type 2 (NF2) qui présente donc un chevauchement clinique avec la schwannomatose.

Nous avons analysé par NGS ciblé simultanément les gènes *NF2*, *SMARCB1* et *LZTR1* dans une cohorte de 254 patients dont la symptomatologie est compatible avec une schwannomatose. Nous confirmons le rôle important des gènes *SMARCB1* et *LZTR1* dans les quelques formes familiales de la maladie (N=30) avec des variants pathogènes identifiés chez 4 (13%) et 16 (53%) des cas index respectivement. Dans les formes sporadiques (N=224), nous identifions 2 variants pathogènes dans le gène *NF2* dont l'un, à l'état de mosaïque. Nous identifions également 44 (20%) variants (27 de classe 4 ou 5 et 17 VSI) dans le gène *LZTR1* et 5 (2%) variants de classe 4 ou 5 dans le gène *SMARCB1*. En accord avec les données de la littérature, l'ensemble des variants identifiés dans *LZTR1* et *SMARCB1* sont présents à l'état hétérozygote chez les patients. De manière exceptionnelle, nous rapportons une délétion intronique c.94-33_94-22delCCCTTATAATGA dans l'intron 1 du gène *SMARCB1* caractérisée à l'état de mosaïque chez une patiente de 53 ans présentant une schwannomatose associée à un méningiome. La fréquence allélique de l'allèle délété a été estimée par NGS et PCR digitale à 25%. Cette délétion touche le site de branchement de l'intron et l'étude du transcrit du gène *SMARCB1* confirme que cette délétion est à l'origine de l'épissage complet hors phase de l'exon 2, entraînant un décalage du cadre de lecture conduisant à priori à l'arrêt prématuré de la synthèse protéique.

Notre étude souligne le rôle majeur des gènes *LZTR1* et *SMARCB1* expliquant 66% des formes familiales et de 22% des formes sporadiques de schwannomatose. Nous montrons également l'importance d'étudier le gène *NF2* en raison du chevauchement phénotypique de la NF2 et la schwannomatose. Etant donné la variabilité phénotypique dans la NF2 et la fréquence élevée de mosaïque associée à des formes cliniques incomplètes, il est important d'étudier ce gène lorsqu'une schwannomatose est suspectée. Par ailleurs, il convient de prêter une attention particulière aux variants introniques en dehors des sites canoniques d'épissage. Enfin, même si les mosaïques de *SMARCB1* et *LZTR1* ne sont pas décrites dans la littérature, nous prouvons qu'elles doivent tout de même être recherchées.

SS055 : Où l'éthique se situe-t-elle ? Cartographie pluridisciplinaire de la controverse autour des CRISPR-babies

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Richard Pougnet (1, 2), Benjamin Derbez (3), Marie-Bérengère TROADEC (4)

1. , Laboratoire de Recherche et d'Etude en Sociologie (LABERS), EA3149, Université de Bretagne Occidentale, Brest, Brest, France

2. , Univ Brest, Département des Sciences Humaines et Sociales, Brest, France, Brest, France

3. , Université Paris 8, UMR 7217, Paris, France , Paris, France

4. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, CHRU Brest, Service de génétique, laboratoire de génétique chromosomique, Brest, France, BREST, France

Mots clefs : modification du génome, modification germinale, CRISPR, embryon, édition du génome; CRISPR-Cas Systems;

Résumé :

L'édition du génome de l'embryon humain, notamment par modification CRISPR-Cas, fait l'objet d'intenses controverses. Nous avons questionné dans quelle mesure les débats générés par l'édition du génome de l'embryon humain mobilisent des arguments de nature purement éthique. Pour cela, nous avons réalisé une méta-analyse des revues publiées sur l'édition du génome de l'embryon humain afin de classer et d'évaluer le poids des principaux arguments en faveur ou en défaveur de l'édition du génome de l'embryon humain. Notre analyse montre clairement que les points discutés les plus importants sont d'ordre technique. En particulier, ces arguments explorent en profondeur la question de la sécurité d'utilisation de cette technique et de ses avantages. Ils abordent également la question des effets putatifs à long terme sur la génération future et la question subséquente de l'évaluation de cet aspect. Ensuite, les avantages cliniques prévisibles sont nécessairement discutés, ainsi que les alternatives. L'argument sur le nombre de personnes qui bénéficieraient de cette technique est toujours considéré. Enfin, les questions sociales et anthropologiques sont abordées de manière plus disparate et hétérogène. La parentalité et le désir d'enfant sont des questions cruciales dans ce débat mais sont parfois négligées. La justice sociale, la stigmatisation et l'égalité d'accès devraient être des arguments importants dans ce débat, mais peu d'auteurs articulent finalement leur conclusion sur ces notions. La question du consentement et de l'information est plus clairement abordée, et interroge, au-delà, la relation entre les générations. Enfin, les arguments mettant en cause les effets sur la Nature de l'Homme, sur l'espèce humaine sont loin d'être consensuels ; les risques d'amélioration, d'eugénisme et de transhumanisme sont soulevés. Nous concluons que, dans ce débat éthique, les aspects techniques l'emportent sur les questions sociales et anthropologiques, et rappelons que la finalité doit être questionnée avant d'entreprendre des expériences explorant directement ou indirectement l'édition du génome de l'embryon humain.

Pièce jointe : Abstract-genome editing-v1.docx

SS056 : Séquençage du génome chez l'enfant atteint de cancer : un parcours revisité par les enfants et leurs parents

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sandrine de Montgolfier (1), Lucile Hervouet (2), Isabelle Coupier (3, 4), Marion STRULLU (5), Sophie Julia (6), Marlène Pasquet (7), Marie Nolla (7), Laure Saumet (8), Arnaud Petit (9), Sylvie Wascheul (10), Hélène Cave (11, 12), Anne-Paule Gimenez-Roqueplo (13, 14), Emmanuelle Rial-Sebbag (15), Khadija Lahlou-Laforêt (16), Laurence Brugières (17), Franck Bourdeaut (18)

1. Institut de Recherche Interdisciplinaire sur les enjeux Sociaux (IRIS), Ehess/INSERM/CNRS, Paris, France
2. IRIS Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (UMR 8156 CNRS - 997 INSERM - EHESS - UP13) - , Université Paris 13 - Campus Condorcet, Aubervilliers, France
3. Service de génétique médicale et oncogénétique , CHU Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve Montpellier, Montpellier, France
4. INSERM896, CRCM Val d'Aurelle, Montpellier, France
5. Service d'hémo-immunologie pédiatrique, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Robert Debré, Paris, France
6. Service de génétique médicale, Hôpital Purpan CHU Toulouse, Toulouse, France
7. service immuno-hémo-oncologie pédiatrie, Hôpital des enfants-CHU Toulouse Purpan, Toulouse, France
8. service onco-hématologie pédiatrique, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
9. service onco-hématologie, Hopital Trousseau, Paris, France
10. service oncopédiatrie, Institut Curie, Paris, France
11. Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Département de Génétique, Hôpital Robert Debré,, Paris, France
12. INSERM UMR 1131, Institut de Recherche Saint-Louis, Université de Paris, Paris, France
13. Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP- HP), Service de Génétique , Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
14. PARCC, INSERM, Université de Paris, Paris, France
15. UMR 1027 INSERM, Université de Toulouse & Université Toulouse III – Paul Sabatier, Toulouse, France
16. UF de Psychologie et Psychiatrie de Liaison et d'Urgences, DMU Psychiatrie et Addictologie, et Département de Génétique, APHP, Centre-Universités de Paris, Paris, France
17. Département de Cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Gustave Roussy Hôpital Universitaire, Villejuif, France
18. SIREDO Pediatric Oncology Center, Laboratory of Translational Research in Pediatric Oncology – INSERMU830, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : Oncopédiatrie, onco-hématologie, Séquençage, Oncogénétique, Focus group, Information, Consentement

Résumé :

Contexte

La généralisation des investigations génomiques tant constitutionnelles que somatiques en oncologie pédiatrique pose la question de la définition d'un parcours de soin adapté, qui réponde à la fois :

- au contexte spécifique du cancer chez l'enfant dont le pronostic vital peut-être engagé au moment de la proposition d'investigation génétique (rechute, urgence de la greffe ...);

- aux enjeux des professionnels, qui doivent délivrer une information complexe dans un cadre légal en évolution ;

- aux attentes des patients et de leurs parents vis-à-vis de l'étiologie de la maladie mais confrontés à des questions qu'ils ne se sont pas toujours posées.

Le projet GeneInfoKid vise à recueillir des propositions concrètes émanant des enfants et des parents concernant le parcours de génomique.

Méthode

GeneInfoKid (Projet INCa-SHS N°2018-127) est un projet multidisciplinaire dont l'un des axes prévoyait l'organisation de focus group (groupe de parole) dans l'un des 6 services partenaires avec d'enfants atteints de cancer suivis et de leurs parents.

22 focus group ont été organisés (5 à 8 personnes, 85 participants). Ayant vécu un parcours en génétique ou non, les participants étaient invités :

- à témoigner de leur expérience avec l'information et le consentement dans leur parcours de soin

- à se projeter dans un parcours de génétique à travers l'évaluation de supports d'information existants et d'exercices projectifs (se mettre dans la

peau d'Amelia, 10 ans à qui est proposé un examen génétique dans son parcours de soin/ puis réaliser un collage décrivant le scénario d'une information idéale).

Résultats

Les résultats génomiques sont envisagés comme un moyen de répondre à l'origine de la maladie ou d'aider au choix des traitements. Mais ils peuvent susciter des sentiments individuels ambivalents et différents entre enfants et parents (culpabilité, incompréhension) voire inquiéter par la dimension familiale (projet parental, information à délivrer aux proches). Ces différents enjeux se traduisent par des attentes comme par exemple : la transparence sur les incertitudes, le rejet de l'infantilisation, le droit de ne pas savoir, la possibilité de faire un choix différent entre parents et enfant, le respect de leur disponibilité psychique, la valeur symbolique du consentement

Nous proposons de nous centrer sur les propositions concrètes formulées par les enfants et les parents pour améliorer les modalités d'information au cours de leur parcours de soin. Ces propositions s'organisent notamment autour de la question de la temporalité de l'information et du consentement : ils proposent par exemple de délivrer des supports qui pourraient être consultés/visionnés à différents moments (en amont pour prévoir des questions ou en aval pour répondre à des préoccupations non formulées *a priori*) ou d'appréhender l'information et le consentement comme un processus, scindé en plusieurs temps pouvant aller jusqu'à un rappel de ce à quoi ils ont consenti *a posteriori*.

Pièce jointe : Abstract - Assises de Génétique Rennes 2022VF.docx

SS057 : Perceptions des professionnels de santé français sur l'extension du dépistage néonatal avec ou sans génétique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Camille LEVEL (1), Frédéric HUET (2), Dominique SALVI (1), Emmanuel SIMON (3), Christel THAUVIN (1), Christine BINQUET (4), Christine PEYRON (5), Laurence FAIVRE (1)

1. Centre de Génétique, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
2. Société Française de Dépistage Néonatal et Service de Pédiatrie Multidisciplinaire, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
3. Service de Gynécologie et d'Obstétrique, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
4. INSERM CIC-EC 1432, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
5. Laboratoire d'Économie de Dijon (LEDI), Université de Bourgogne, Dijon, France

Mots clefs : dépistage néonatal, professionnels de santé, séquençage haut-débit, économie de la santé

Résumé :

Contexte : Les récentes modifications de la loi de bioéthique, les progrès thérapeutiques et le développement massif des nouvelles technologies de génétique (NGS) avec une baisse rapide des coûts impliquent de s'interroger sur une extension du dépistage néonatal (DNN) à de nouvelles pathologies actionnable et les méthodes acceptables et pertinentes pour son éventuelle extension. Des études à l'international débutent pour déterminer la place potentielle du NGS dans le DNN. Dans cette perspective, le projet SeDeN a pour objectif d'évaluer pleinement l'acceptabilité sociale de ces questions en mesurant la diversité et la cohérence des attentes des professionnels de santé, parents et décideurs publics.

Matériel et méthode : La partie du projet SeDeN présentée ici s'intéresse à l'avis des professionnels. Ce volet est composé d'une phase qualitative exploratoire (12 entretiens), d'une phase quantitative d'investigation basée sur une enquête par questionnaire et d'une phase qualitative d'approfondissement. Le questionnaire en ligne, porté par la FHU TRANSLAD en partenariat avec la SFDN, a été diffusé via les réseaux et sociétés savantes, aux pédiatres, généticiens, conseillers en génétique, sages-femmes, gynécologues et biologistes moléculaires de France Métropolitaine et Outre-Mer. Seuls les résultats de ce questionnaire sont présentés ici, en particulier en mettant l'accent sur les différences de réponses entre les généticiens et autres professionnels.

Résultats préliminaires et discussion : Au 23/09/21 (mi-parcours), 504 professionnels ont rempli tout ou partie du questionnaire et près de 30% sont des généticiens ou conseillers en génétique. Les professionnels émettent des inquiétudes quant à l'utilisation de techniques pangénomiques dans le DNN et préfèrent l'utilisation de panels ciblés. Les inquiétudes vis à vis d'une utilisation plus large des techniques de génétique comprennent des questionnements éthiques, l'anxiété potentielle pour les familles, les difficultés organisationnelles de mise en place, l'insuffisance de professionnels formés. Lorsque l'on interroge les praticiens sur l'ajout de différents groupes de pathologies débutant dans l'enfance non accessible à un traitement, à l'âge adulte, accessible ou non à un traitement, ou pouvant apporter de l'information aux apparentés, ce sont les généticiens et les conseillers en génétique qui sont les plus réticents à l'ajout de ces groupes de pathologies dans le DNN, car particulièrement sensibilisés aux impacts de l'annonce de maladies génétiques. Il en est de même pour la transmission des résultats incertains. Ces données sont importantes pour mieux appréhender l'avis des professionnels de santé dans une logique d'aide à la décision des politiques de santé.

Pièce jointe : Perceptions des professionnels de santé français sur l'extension du dépistage néonatal avec ou sans génétique.docx

SS058 : Étude qualitative de l'impact psychologique des résultats des données secondaires chez des parents d'enfants avec une anomalie du développement (étude FIND).

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Françoise ROBERT (1), Aline Chassagne (2, 3), Stéphanie Staraci (4, 5), Massimiliano Rossi (6, 7), Amandine Cadenes (6), Gaétan Lesca (6), Audrey Putoux (6), Linda Pons (6), Sophie Dupuis-Girod (6), Marianne Till (6), Carine Abel (6), Patrick Edery (6, 7), Audrey Labalme (7), Nicolas Chatron (7), Aurore Pellissier (8, 9), Dominique Salvi (8), Anne Faudet (10), Boris Keren (10), Mustapha Yousfi (10), Julien Buratti (10), Christophe Mignot (10), Alexandra Afenjar (11), Sandra Whalen (10), Perrine Charles (10), Solveig Heide (10), Linda Mouthon (10), Elodie Gautier (12), Amandine Baudrand (12), Caroline Sawka (12), Geoffrey Bertolone (12), Christel Thauvin-Robinet (12, 9), Antoine Vitobello (9), Anne-sophie Denommé-Pichon (9), Christophe Philippe (9, 12), Frédéric Tran Mau-Them (12), Sébastien Moutton (12), Arthur Sorlin (12), Sophie Nambot (12), Christine Binquet (13), Christine Peyron (8), Delphine Héron (10), Damien Sanlaville (6, 7), Myrtille Spentchian (10), Laurence Olivier-Faivre (12, 9)

1. Service de génétique, HCL HFME, BRON, France
2. CIC, Inserm 1431, Université de Bourgogne, CHRU Besançon, Besançon, France
3. Laboratoire de Sociologie et d'Anthropologie (LaSA, EA3189), Université de Bourgogne, Franche-Comté, Besançon, France
4. Université de Paris, Laboratoire PCPP, F-92100 Boulogne-Billancourt, Paris, France
5. Service de génétique, Centre de Référence pour les Maladies cardiaques héréditaires, GH APHP, Paris, France
6. Service de génétique, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Sud Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
7. INSERM U1028, CNRS UMR5292, CRNL, GENDEV Team, Université Claude Bernard Lyon 1, Bron, France
8. Laboratoire d'Économie de Dijon (LEDI), EA7467, Université de Bourgogne, Franche Comté, Dijon, France
9. FHU TRANSLAD et équipe GAD INSERM UMR 1231, Franche-Comté, Dijon, France
10. Service de génétique, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, GH APHP, Paris, France
11. Centre de Référence Malformations et maladies congénitales du cervelet et déficiences intellectuelles de causes rares, département de génétique et embryologie médicale, APHP. Sorbonne Université, Hôpital Trousseau, Paris, France
12. Service de génétique, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Est, CHU Dijon, Dijon, France
13. INSERM CIC-EC 1432, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Données secondaires, Séquençage Haut Débit, Exome, Psychologie, Anomalies du développement.

Résumé :

Contexte : L'étude FIND propose à des parents de patients atteints d'anomalies du développement (AD) éligibles à un exome diagnostique de rechercher 3 groupes de données secondaires (DS) chez leur enfant. Groupe 1 : 122 gènes (dont liste de l'ACMG) responsables de maladies à révélation plus ou moins tardives, accessible à une prévention ou à un traitement. Groupe 2 : 114 gènes impliqués dans les maladies récessives fréquentes (statut d'hétérozygote) ou liés à l'X impactant les projets de procréation. Groupe 3 : 2 gènes responsables de variants pharmacogénomiques pouvant conduire à des adaptations médicamenteuses.

Objectif : Étudier l'impact psychologique chez les parents de l'annonce de DS obtenues par séquençage d'exome chez leur enfant atteint d'AD.

Méthode et matériel : Des entretiens semi-structurés ont été proposés aux parents après l'annonce des résultats de DS chez leur enfant (au moment du résultat, puis 6 et 12 mois après). Une analyse du discours a été réalisée avec le logiciel Nvivo, une évaluation de la précarité (EPICES), puis à chaque visite de l'anxiété (STAI-Y), de la dépression (CES-D) et de la qualité de vie (SF 12).

Résultats et discussion : Sur 28 résultats de DS chez des enfants (Groupe 1 : n=12 ; Groupe 2 : n= 9 ; Groupe 3 : n= 7), au total n= 30 parents (21 mères, 9 pères) ont été inclus. Les scores des échelles d'anxiété, de dépression et de qualité de vie n'ont pas révélé de variations significatives en fonction du résultat mais étaient plutôt corrélés à des fragilités préexistantes en lien avec des contextes de vie difficile. L'analyse des entretiens montre que l'annonce des DS du groupe 3 a eu peu d'impact psychologique. Pour les DS du groupe 2 l'inquiétude suscitée par le résultat est à contextualiser chez 2 femmes enceintes et diminue dans le temps. Pour les DS du groupe 1 l'anxiété est davantage constante et pérenne dans le temps. Le statut d'être à risque qui révèle une confusion entre les notions de facteurs de risque et de maladie déclarée diminue dans le groupe 2 alors qu'il augmente dans le groupe 1. L'actionnabilité médicale est une attente forte et unanime des parents qui les motive en amont à accepter de participer à l'étude et justifie en aval leur choix de rechercher les DS. Concernant les DS des groupes 1 et 2, les parents font une autoévaluation ambivalente au fil du temps car ils mesurent progressivement les bénéfices (actionnabilité) mais aussi les risques (peur de l'avenir) associés à la recherche des DS.

Conclusion : Le degré d'inquiétude et d'anxiété est corrélé à la nature du résultat et au contexte de vie des sujets concernés. Cette étude met en évidence l'importance d'une équipe interdisciplinaire pour accompagner ce type de diagnostics présymptomatiques opportunistes dont les effets sont difficilement anticipables par les parents, d'autant plus que leur motivation principale demeure la quête d'un diagnostic étiologique des troubles de leur enfant et l'actionnabilité potentielle.

SS059 : Etude de l'impact d'une sensibilisation à l'utilisation des tests génétiques en accès libre (TGAL) à visée médicale sur le processus de décision de la personne.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Solène Roturier (1), Laurane Bourgeois (2), Guillaume Durand (3), Sandra Mercier (4)

1. , CAPHI (Centre Atlantique de Philosophie), EA 7463, LA CHAPELLE SUR ERDRE, France

2. , Faculté de Psychologie, Université de Nantes, Chemin de la Censive du Tertre, BP 81227, 44312 Nantes Cedex 3, Nantes, France

3. , CAPHI (Centre Atlantique de Philosophie), EA 7463, Nantes, France

4. CHU Nantes, Service de génétique médicale, 44000, Nantes, France , Université de Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, 44000, Nantes, France, Nantes, France

Mots clefs : tests génétiques en accès libre (TGAL), données génétiques, autonomie, sensibilisation

Résumé :

Introduction : L'avènement du séquençage à très haut débit et la forte réduction de son coût a permis aux entreprises « Direct-to-Consumer » (DTC) de proposer des tests génétiques en libre accès (TGAL) à la population générale. Ces tests sont de plus en plus utilisés et posent des enjeux éthiques majeurs, que la société se doit de penser : protection des données génétiques, discrimination, conséquences psychologiques pour l'individu et sa famille. En France, les TGAL sont interdits et leur utilisation est punie d'une amende de 3750€ (article 226-28-1 de 2011 du code pénal). Cependant, il semble que leur interdiction est mal connue du grand public, ainsi que les conséquences possibles associées. L'objectif de notre recherche est de faire de la prévention sur l'utilisation des TGAL à visée médicale en choisissant principalement une population jeune et étudiante, cible des DTC.

Matériel et méthodes : L'étude en ligne (autorisation n° 31032021, CERNI, université de Nantes) se déroule en deux temps : à T0 avant la sensibilisation, les participants répondent à un premier questionnaire ; ils visionnent ensuite 3 vidéos et lisent 3 courts témoignages, et, à T1, répondent au deuxième questionnaire corrélé au premier. Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel JAMOVI et utilisation d'un test *t* de Student sur échantillons appariés.

Résultats : Depuis mars 2021, 128 personnes ont participé à cette étude : 65,6% de femmes, 83,6% d'étudiants et 61,7% âgés de 18 à 22 ans. A T0, la moitié des participants (52,3%) n'a pas connaissance de l'existence des TGAL. Une forte majorité (85,9%) n'a jamais fait de recherche sur les TGAL et 72,7% d'entre eux expriment n'avoir jamais eu de discussion sur les TGAL avec leur entourage. Concernant l'interdiction légale en France, seulement 58,6% des participants pensent que les TGAL sont interdits. La moitié des participants (50%) énonce ne pas avoir entendu parler de génétique médicale. A T0, 48% des personnes sont plutôt défavorables à réaliser un TGAL versus 72% à T1 ; 32% sont plutôt favorables versus 21% à T1 ; et 20% sont sans avis sur la question versus 7% à T1. Nous remarquons un effet significatif de la sensibilisation dans notre population en faveur du choix de ne pas réaliser un TGAL ($p < 0,001$) et une diminution du nombre de personnes sans avis. Chez les personnes favorables à la réalisation d'un TGAL, la curiosité reste la motivation principale après sensibilisation : 75,6 % à T0 vs 70 % à T1. Chez les personnes défavorables à réaliser un TGAL, la raison principale à T0 est le fait de ne pas être intéressé (55,7 % vs 33,6% à T1) alors qu'elle relève surtout d'un manque de confiance dans le test à T1 (42,3% vs 21,3% à T0).

Conclusion : Ces résultats préliminaires montrent un effet significatif quant à l'effet de la sensibilisation sur le processus de prise de décision de la personne. Cette étude se poursuit dans l'objectif d'obtenir un échantillon plus large et des résultats plus représentatifs.

Pièce jointe : Abstract assises de la génétique.docx

SS060 : L'accès aux DPN/DPI ne motive pas l'information à la parentèle dans les maladies neurogénétiques

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lucie Pierron (1), Sophie Tezenas du Montcel (2), Marcela Gargiulo (3, 1), Alexandra Durr (4, 1)

1. Département de Génétique clinique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
2. Institut Pierre Louis de Santé Publique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
3. Laboratoire de Psychologie Clinique et Psychopathologie, Institut de Psychologie, Sorbonne Paris Cité, Paris, France
4. Institut du Cerveau, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : conseil génétique, neurogénétique, diagnostic prénatal, sévérité estimée

Résumé :

Introduction : Le faible recours aux techniques de procréation médicalement assistée dans les familles concernées par des maladies neurogénétiques nous a interrogés sur la façon dont les options en matière de procréation étaient considérées, et s'il existait une relation avec la sévérité estimée de la maladie. Nous avons pour objectifs d'étudier comment les personnes concernées évaluaient la sévérité de leur pathologie, comment les options reproductives étaient envisagées dans les familles, et d'investiguer les motivations pour informer les apparentés en questionnant le recours au diagnostic prénatal et/ou préimplantatoire comme motif d'information à la parentèle. Nous avons pour hypothèses que i) la sévérité estimée par les personnes concernées serait différente entre les pathologies, ii) elle déterminerait les avis quant aux options reproductives, et iii) le recours possible au diagnostic prénatal et/ou préimplantatoire serait une des motivations principales pour informer les apparentés de leur risque génétique.

Méthode : Nous avons proposé à des personnes concernées par une maladie neurogénétique autosomique dominante de compléter un questionnaire à propos des motivations poussant à informer la parentèle et des opinions à l'égard des options reproductives. Nous avons comparé les réponses avec la sévérité estimée de chaque maladie, et entre les pathologies.

Résultats : Nous avons analysé 562 questionnaires. Les participants étaient concernés par la maladie de Huntington (n=307), les ataxies spinocérébelleuses (n=114), la dystrophie myotonique de Steinert (n=82) et la sclérose latérale amyotrophique/démence frontotemporale (n=59). La sévérité estimée de la maladie était différente entre les pathologies ($p < 0.0001$). Les participants considéraient le diagnostic prénatal ($78.0 \pm 34.4/100$) et le diagnostic préimplantatoire ($75.2 \pm 36.1/100$) plus justifiés que l'interruption médicale de grossesse ($68.6 \pm 38.5/100$). Moins de participants étaient favorables au don de gamètes ($48.3 \pm 39.8/100$) ou au fait de renoncer à un projet de grossesse ($43.3 \pm 40.3/100$). Plus la maladie était estimée sévère, plus les options reproductives étaient considérées comme justifiées ($p \leq 0.04$), sauf le don de gamètes ($p=0.89$). Le recours potentiel au diagnostic prénatal et/ou préimplantatoire était une motivation pour informer les apparentés pour seulement 55.3% des participants ($p=0.01$).

Conclusion : La sévérité estimée par les participants, qui diffère entre les pathologies, semble être liée à l'atteinte cognitive plutôt qu'à l'âge de début de la maladie. Plus la pathologie est estimée comme sévère, plus les différentes options reproductives sont considérées comme justifiées. Pour autant, le recours aux techniques de procréation médicalement assistée est faible en pratique clinique, et ne motive pas la communication intrafamiliale.

Pièce jointe : Abstract assises.docx

SS061 : Séquençage complet de l'exome dans les néphropathies indéterminées de l'adulte

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alice DOREILLE (1, 2), Hugo GARCIA (1), Xavier VANHOYE (3), Alexandre CEZ (1), Radoslavasaraeva LAMRI (3), Marine DANCER (3), Anne-Sophie LEBRE (4, 5), Laure RAYMOND (3), Laurent MESNARD (1, 2)

1. Néphrologie, APHP Hôpital Tenon, Paris, France
2. département de médecine, Sorbonne Université, Paris, France
3. Département de génétique, Eurofins Biomnis, Lyon, France
4. Département de génétique médicale, AP-HP hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France
5. URCA et Département de génétique, hématologie et immunologie, CHU de Reims, Reims, France

Mots clefs : Rein, Néphropathies chroniques de l'adulte, Exome, Filière de santé maladies rares ORKID

Résumé :

Six cent millions de personnes présentent une insuffisance rénale chronique dans le monde, dont plus de 3 millions en France. Malgré l'importance d'un diagnostic étiologique, 10 à 20% des néphropathies restent d'origine indéterminée. Une plus grande accessibilité des examens pangénomiques, tels que le séquençage complet de l'exome et du génome entier, pourrait permettre de reclasser de nombreux cas de néphropathies indéterminées. L'indication d'analyses pangénomiques en néphrologie est loin d'être formellement définie. Nous souhaitons ici rapporter la plus grande cohorte française de séquençage complet de l'exome en néphrologie adulte, son rendement diagnostique (comprenant une analyse performante des Copy Number Variation (CNV)), ainsi que les conséquences de ces diagnostics.

Entre septembre 2018 et février 2021, dans le cadre du soin courant, 538 cas-index non apparentés ont été prélevés. Après extraction de l'ADN génomique, les régions codantes de l'exome (37 mégabases) ont été enrichies avec le kit Twist Human Core Exome, puis séquencées en paired-end sur NextSeq500 (Illumina). La ségrégation des variants a été étudiée par technique ciblée chez les apparentés, le cas échéant. La recherche de CNV a été faite à partir de l'exome et est basé sur GATK4.

Sur 538 cas-index non apparentés, le séquençage de l'exome a permis de poser un diagnostic de certitude chez 135 patients, soit un rendement diagnostique de 25%. L'âge moyen des patients était de 43 ans [$\pm$ 13]. 80% des patients ont été analysés en exome « solo », Une étude de ségrégation à des fins d'interprétation a été nécessaire chez 22% des patients positifs (n=29) et 9% de l'ensemble des patients testés (n=49).

Les principaux diagnostics génétiques posés appartiennent aux groupes des basalopathies (n=34, 25%) et des ciliopathies (n=37, 27,5%). Les résultats étaient le plus souvent inattendus, avec des phénotypes relativement pauvres ou atypiques. Sept patients ont eu un résultat concluant avec identification d'un CNV pathogène, soit 5,2% des diagnostics positifs.

Le diagnostic génétique a eu diverses conséquences pour les 135 patients avec diagnostics positifs : clarifier le mode de transmission (n=104, 77%), proposer un diagnostic pré-symptomatique ou dépister des apparentés (n=85, 63%), aider à la sélection d'un potentiel donneur vivant apparenté (n=10, 7,5%), ne pas envisager ou arrêter un traitement immunosuppresseur (n=15, 11%), éliminer une potentielle récurrence sur le greffon (n=27, 20%), prescrire des examens complémentaires dans le cadre du rétro-phénotypage (n=48, 35,5%).

Avec un rendement diagnostique important, des conséquences cliniques et thérapeutiques majeures et un coût mesuré, notre étude montre l'intérêt du séquençage de l'exome complet avec analyse intégrant la détection des CNV dans les néphropathies indéterminées de l'adulte. Les diagnostics posés ont souvent été inattendus, validant l'intérêt d'une approche pangénomique en première intention.

SS062 : L'analyse par Exome Ciblé de 400 patients avec Hypogonadisme Hypogonadotrope congénital (HHC) révèle des architectures génétiques différentes en fonction de la présence (Syndrome de Kallmann) ou de l'absence d'anosmie (HHC normosmique).

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jérôme BOULIGAND (1, 2), Thomas HUBY (1, 2), Kenneth CHAPPELL (1, 3), Bruno FRANCOU (1, 2), Alexis PROUST (1), Claire BOUVATTIER (4, 5), Luigi MAIONE (6, 7), Anne GUIOCHON-MANTEL (1, 2), Jacques YOUNG (8, 2)

1. Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
2. UMR S 1185 Inserm et Faculté de Médecine Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre., Faculté de Médecine, Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
3. MOODS team, CESP, Inserm, Université Paris-Saclay, MOODS team, CESP, Inserm, Université Paris-Saclay, Faculté de Médecine Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France, Le Kremlin-Bicêtre, France
4. Service d'Endocrinologie Pédiatrique et CRMR développement génital, Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
5. Plateforme d'expertise maladies rares Paris-Saclay (APHP), Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France
6. Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction., Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., LE KREMLIN BICETRE, France
7. UMR S 1185 Inserm et Faculté de Médecine Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre., Faculté de Médecine, Université Paris Saclay., LE KREMLIN BICETRE, France
8. Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction., Hôpital de Bicêtre, APHP.Université Paris Saclay., Le Kremlin-Bicêtre, France

Mots clefs : Architecture génétique, oligogénisme, hypogonadisme hypogonadotrope congénitale, anosmie.

Résumé :

Contexte : Les SK et les nHH sont des maladies rares responsables d'altération du développement pubertaire et d'infertilité. Leurs physiopathologies sont distinctes, liées à des anomalies du développement neuronal ou de l'homéostasie gonadotrope.

But du travail/méthodes : Etude mono-centrique, par exome ciblé (EC) incluant 49 gènes, comparant l'architecture génétique et le « *gene-burden* » chez 169 KS versus 231 nCHH. Deux approches: 1) analyse supervisée (AS) diagnostique. 2) Analyse non supervisée (ANS) de l'ensemble des données génotypiques de notre cohorte.

Résultats : L'EC a identifié 9769 variants chez les KS et 13390 variants chez les nCHH, dans les régions codantes ± 2 bp. L'AS permet de détecter des variants pathogènes (classes 4, 5) chez 42% des SK contre seulement 21% des nCHH. Chez les SK et les nCHH 2 gènes (FGFR1 et PROKR2) étaient prépondérants (50% des cas élucidés). En revanche ANOS1 était exclusif du SK et GNRHR/GNRH1, KISS1R, TACR3/TAC3 exclusifs des nCHH. L'ANS/gene burden (ensemble des données NGS) a montré qu'un seuil de MAF < 0.5% permettait de discriminer deux architectures génétiques distinctes : Le SK associé significativement aux gènes impliqués dans le développement neuronal (ANOS1, PROKR2, PROK2, FGF8, FGF17, IL17RD, CHD7, SEMA3A) versus le nCHH associé significativement aux gènes de l'homéostasie gonadotrope (GNRHR/GNRH1, KISS1R, TACR3).

Conclusion : Vue la concordance constatée entre les AS et ANS il semble raisonnable de limiter pour le diagnostic de première intention un EC ciblé incluant les 14 gènes prévalents. Dans les cas non élucidés, une analyse par WES ou WGS semble pertinente en deuxième intention.

SS063 : Des variants d'EPHX1 sont responsables de diabète lipoatrophique, consécutif à une altération de l'hydrolyse des époxydes et à une sénescence cellulaire accrue

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jérémy Gautheron (1), Christophe Morisseau (2), Chung Wendy (3), Jamila Zamouri (1), Martine Auclair (4), Geneviève Baujat (5), Emilie Capel (4), Célia Moulin (1), Yuxin Wang (2), Jun Yang (2), Bruce Hammock (6), Barbara Cerame (7), Franck Phan (8), Bruno Feve (1), Corinne Vigouroux (4, 9), Fabrizio Andreelli (8), Isabelle Jéru (10)

1. UMRS_938, Inserm, Paris, France
2. Department of Entomology and Nematology, University of California, Davis, Etats-Unis
3. Department of Pediatrics, Columbia University Irving Medical Center, New York, Etats-Unis
4. UMR_S938, INSERM, Paris, France
5. Service de Génétique Clinique, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France
6. Department of Entomology and Nematology, University of California, Davis, France
7. Goryeb Children's Hospital, Atlantic Health Systems, Morristown, Etats-Unis
8. Service de Diabétologie-Métabolisme, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France
9. Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Laboratoire Commun de Biologie et Génétique Moléculaires, Paris, France
10. Laboratoire Commun de Biologie et Génétique Moléculaires, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Mots clefs : diabète, insulino-résistance, adipocyte, cellules souches, CRISPR-Cas9, EPHX1, époxyde hydrolase, sénescence

Résumé :

Objectifs. La découverte de la première époxyde hydrolase (EH), EPHX1, remonte à plus de 40 ans et on connaît aujourd'hui 5 gènes codant des EHs. Les EHs sont des enzymes régulant l'homéostasie cellulaire par l'hydrolyse de divers substrats époxydes en diols moins réactifs. Les fonctions des EHs restent en partie inconnues et aucun variant pathogène n'a été rapporté à ce jour chez l'homme dans cette classe de gènes.

Patients et méthodes. Deux familles indépendantes ont fait l'objet d'analyses d'exomes en trio. L'effet des variants d'*EPHX1* identifiés a été modélisé dans différents systèmes cellulaires : des cellules HEK293 exprimant les formes normales et mutées de la protéine, des cellules pré-adipocytaires murines 3T3-L1 et des cellules souches adipocytaires humaines (ASC) dans lesquelles *EPHX1* a été inactivé par un système CRISPR-Cas9, ainsi que des fibroblastes de patients.

Résultats. Nous avons identifié deux variants pathogènes *de novo* situés dans le site catalytique d'EPHX1 chez des patients atteints d'un diabète lipoatrophique complexe caractérisé par une perte de tissu adipeux, une insulino-résistance, et des atteintes multiples d'autres organes. L'analyse des cellules HEK293 a révélé que ces variants conduisaient à l'agrégation de la protéine dans le réticulum endoplasmique et à une perte de son activité d'hydrolyse des époxydes. Le knockout (KO) d'*Ephx1* dans les 3T3-L1 et les ASC abolit la différenciation adipocytaire et inhibe la réponse à l'insuline. L'étude de ces deux types cellulaires révèle également un stress oxydatif majeur et une sénescence cellulaire, des observations confirmées sur les fibroblastes de patients. Enfin, un effet bénéfique du traitement par la metformine a été observé chez les patients.

Discussion. Cette étude translationnelle souligne l'importance de la régulation des époxydes dans le fonctionnement adipocytaire et la résistance à l'insuline, et apporte de nouvelles connaissances sur les rôles physiologiques des EHs chez l'homme.

Pièce jointe : Abstract Gautheron et al, EPHX1, Assises.docx

SS064 : Diagnostic à l'âge adulte d'une alpha-mannosidose: quand la détection d'une insertion Alu cache une délétion passée inaperçue

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Kévin Uguen (1, 2), Sylvia Redon (1, 2), Karen Rouault (1, 2), Marine Pensec (1), Caroline Benech (2), Sacha Schutz (1), Cédric Le Maréchal (1, 2), Claude Ferec (3), Séverine Audebert-Bellanger (1)

1. Service de génétique médicale, CHRU de Brest, Brest, France

2. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, UBO, Brest, France

3. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, Service de génétique médicale, CHRU de Brest, Brest, France

Mots clefs : MAN2B1, alpa-mannosidose, exome, CNV

Résumé :

L'alpha-mannosidose est une pathologie rare, autosomique récessive associant des signes dysmorphiques, une surdité, des anomalies squelettiques, des infections récurrentes et une déficience intellectuelle. Elle est secondaire à des mutations bialléliques faux-sens ou perte de fonction du gène *MAN2B1* et plusieurs formes, de sévérité variable, sont décrites.

Nous rapportons ici le cas d'un patient de 30 ans, suivi pour une déficience intellectuelle, une maladie de Verneuil, une dysmorphie (sourcils épais, macroglossie, arête nasale aplatie, raideur articulaire) et une rétinopathie. L'analyse par séquençage d'exome a mis en évidence une première variation faux-sens rare à l'état hétérozygote dans le gène *MAN2B1* (p.Gly726Ser) héritée du père. L'analyse de CNVs sur l'exome n'a pas retrouvé de variation dans ce gène. En revanche, l'algorithme AluMEI (Seqone) a identifié une insertion Alu à l'extrémité 5' de l'exon 22 du gène *MAN2B1*, héritée de la mère. L'analyse approfondie de cette région sur IGV a montré que cette insertion était en réalité une délétion de 1556 paires de bases (pb) emportant la totalité de l'exon 21 et 52 pb de l'exon 22 du gène *MAN2B1*. Le point de cassure en 5' intronique de cette délétion étant situé dans une séquence Alu, elle a été identifiée comme une insertion d'élément mobile. Cette délétion a été confirmée par PCR digitale et entraîne donc une perte de fonction sur l'allèle maternel.

Un reverse phenotyping a permis de retrouver des signes évocateurs d'alpha-mannosidose, avec une atteinte rétinienne, peu décrite dans cette pathologie mais évoquant une maladie de surcharge lysosomale, et une dysmorphie concordante. L'analyse biochimique a confirmé le diagnostic chez le patient.

Nous décrivons donc un cas d'alpha-mannosidase de diagnostic tardif, avec une atteinte rétinienne rare mais spécifique, et dont l'une des variations responsables est une délétion de petite taille non identifiée par les algorithmes de recherche de CNVs mais rattrapée grâce à la présence d'une séquence Alu. Cet exemple illustre les difficultés d'identification de petits CNVs par séquençage d'exome et démontre la nécessité d'une lecture attentive des fichiers de séquençage, étape déterminante dans l'interprétation et la validation des variations du génome, et plus particulièrement des variations de structure.

Pièce jointe : AGHM_MAN2B1_2022.docx

SS065 : Le traitement par triheptanoïne permet de stabiliser l'atteinte motrice et de diminuer l'atrophie du noyau caudé dans la maladie de Huntington

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Fanny Mochel (1, 2), Aurélie Meneret (3), Isaac Adanyeguh (2), Camille Giron (3), Elodie Hainque (3), Marie-Pierre Luton (2), Mariana Atencio (2), Magali Barbier (2), Milou Jacobs (4), Fleur Veldkamp (4), Emma Coppen (4), Kasper van der Zwaan (4), Eric Vicaut (5), Raymund Roos (4), Alexandra Durr (1, 2)

1. Département de Génétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
2. Institut du Cerveau, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France
3. Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France
4. Department of Neurology, Leiden University Medical Center, Leiden, Pays-Bas
5. Service de Biostatistique, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

Mots clefs : Maladie de Huntington, essai thérapeutique, déficit énergétique cérébral, cycle de Krebs, triheptanoïne, UHDRS, noyau caudé, imagerie de diffusion

Résumé :

Objectif : Évaluer l'efficacité de la triheptanoïne, un triglycéride à chaîne moyenne avec un nombre impair de carbones qui cible le cycle de Krebs, sur l'imagerie cérébrale et l'atteinte motrice dans la maladie de Huntington (MH).

Contexte : Nous avons précédemment montré que le déficit énergétique dans la MH est associé à des besoins accrus en substrats pour le cycle de Krebs. À l'aide de la spectroscopie IRM cérébrale au phosphore 31, nous avons ensuite démontré que la triheptanoïne peut restaurer un profil énergétique cérébral normal chez les patients MH.

Méthodes : Nous avons mené une étude bicentrique (Paris et Leiden) contrôlée randomisée de 6 mois (NCT02453061) comparant la triheptanoïne 1g/kg/jour versus placebo chez 100 patients (ratio 1/1) à un stade précoce de la MH, suivi d'une phase en ouvert de 6 mois. Après un an, les patients pouvaient choisir une extension d'un an. Le critère de jugement principal était l'atrophie du noyau caudé à 6 mois. Les critères de jugement secondaires étaient l'atrophie caudée à 12 et 24 mois, le score moteur total (TMS) de l'UHDRS (United Huntington Disease rating Scale) et l'imagerie microstructurale par tenseur de diffusion (DTI) et par la méthode FBA (Fixel-Based Analysis, qui permet l'analyse des croisements de fibres) à 6, 12 et 24 mois. Pour effectuer une analyse comparative de la triheptanoïne versus placebo sur un an, nous avons par ailleurs utilisé le bras placebo d'un essai contrôlé randomisé d'un an (NCT02336633), mené en parallèle, et avec des méthodes identiques, chez des patients MH présentant les mêmes caractéristiques (âge, durée de la maladie, TMS, répétitions CAG).

Résultats : 86 patients ont terminé l'étude d'un an et 42 patients l'extension de 12 mois. La triheptanoïne a été bien tolérée. Les effets secondaires étaient principalement des problèmes gastro-intestinaux, résolus après intervention diététique. L'atrophie caudée n'était pas différente à 6 mois entre les groupes triheptanoïne et placebo. Cependant, nous avons observé une stabilisation de l'atteinte motrice (TMS) à 12 mois chez les patients traités par triheptanoïne (moyenne $0,6 \pm 5,1$) par rapport aux patients traités pendant 6 mois seulement ($2,5 \pm 4,5$) ($p = 0,072$), avec une différence significative entre 6 et 12 mois ($-0,7 \pm 3,9$ vs $1,9 \pm 4,7$, $p = 0,024$). Les analyses DTI ont montré moins d'altérations microstructurales chez les patients traités par triheptanoïne pendant 24 mois, et les analyses FBA ont montré une amélioration de la trophicité de certaines fibres à 24 mois. La comparaison à 12 mois avec le bras placebo externe a confirmé la stabilité motrice des patients traités par triheptanoïne ($2,6 \pm 4,6$ vs $0,6 \pm 5,1$, $p = 0,057$) et a révélé une diminution de 50% de l'atrophie caudée sous triheptanoïne (-3% vs $-6,7\%$, $p < 0,001$) (Figure 1).

Conclusions : Ces résultats montrent que le traitement par triheptanoïne permet une stabilité de l'atteinte motrice et une diminution de l'atrophie caudée chez les patients MH.

Pièce jointe : Figure 1.png

SS066 : Efficacité et sécurité de l'alpelisib (BYL719) chez les patients adultes et enfants atteints de syndrome MCAP (Megalencephaly-Capillary malformation Polymicrogyria syndrome) : essai multicentrique de phase II, randomisé en double-aveugle vs. Placebo

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Maxime Luu (1, 2), Pierre Vabres (3), Agnès Maurer (4), Amélie Cransac (5, 6), Maud Carpentier (7), Camille Fleck (7), Romaric Loffroy (8), Aurore Garde (9), Jenny Cornaton (9), Claire Nicolas (9), Aurélie Espitalier (9), Noémie Relin (9), Clémence Fauconnier-Fatus (9), Laurent Guibaud (10), Aurore Curie (10), Nadia Bahi-Buisson (11, 12), Marc Bardou (1, 2), Laurence Faivre (4, 9)

1. Centre d'Investigation Clinique - module plurithématique, , CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
2. INSERM CIC1432, UBFC, Dijon, France
3. Centre référence MAGEC, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
4. FHU TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
5. Service de pharmacie - essais cliniques, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
6. LNC-UMR1231, UBFC, Dijon, France
7. Délégation à la Recherche Clinique et de l'Innovation, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
8. Radiologie Interventionnelle, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
9. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Est, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
10. Centre compétence Malformations Vasculaires Superficielles. Consultation pluridisciplinaire des Angiomes. Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
11. Hopital Necker enfants malades neurologie pédiatrique , AP-HP, Paris, France
12. Inserm U1163 institut imagine Equipe Pierani, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : alpelisib, MCAP, essai randomisé, PIK3CA, thérapeutique

Résumé :

Les syndromes hypertrophiques liés au gène *PIK3CA* (PROS) regroupent diverses présentations cliniques en fonction de la localisation de l'atteinte principale. Lorsque l'hypertrophie prédomine au niveau cérébral (mégaloencéphalie), on parle de syndrome MCAP (Megalencephaly-Capillary malformation Polymicrogyria syndrome). Des malformations vasculaires cutanées, et des anomalies des structures cérébrales, et des troubles cognitifs au cours de la croissance de l'enfant, de type épilepsie ou déficience intellectuelle, peuvent s'associer de façon inconstante au tableau. Il n'existe actuellement aucun médicament autorisé dans cette maladie.

L'alpelisib (BYL719, Novartis®) est un inhibiteur spécifique de la sous-unité α de *PIK3CA*, autorisé dans le traitement du cancer du sein métastatique, et en cours d'évaluation chez les patients PROS (NCT04589650). Mais les critères de jugement ne sont pas tous adaptés à l'évaluation spécifique des atteintes neuro-cognitives, justifiant la conduite d'un essai dédié au syndrome MCAP.

L'essai ESA-MCAP est un essai collaboratif, initié par le CHU Dijon Bourgogne, et co-financé par le laboratoire Novartis. Il s'agit d'un essai national de phase II multicentrique en 2 périodes : i) une période randomisée de 6 mois à dose fixe en double aveugle versus placebo suivie ii) d'une période en ouvert (alpelisib pour tous les patients) avec possibilité d'escalade de dose, pour obtenir une durée totale de traitement par alpelisib de 24 mois.

L'objectif principal sera d'évaluer l'efficacité à 24 mois d'un traitement par alpelisib sur les comportements adaptatifs des patients entre 2 et 40 ans avec syndrome MCAP, mesurée par une amélioration ≥ 4 points sur l'échelle de comportement adaptatif de Vineland-2^{nde} édition. L'efficacité précoce à 6 mois versus placebo, ainsi que l'efficacité sur les paramètres neuropsychologiques (échelles de performance neuropsychologiques adaptées à l'âge), le volume cérébral (IRM), l'épilepsie (nombre d'épisodes convulsifs), la qualité de vie (questionnaires) et sur les autres atteintes non cérébrales seront secondairement évaluées. Les patients seront suivis au maximum 34 mois, avec au maximum 15 visites, alternées entre le centre coordinateur pour les visites d'évaluation (à l'initiation du traitement, à 6, 12 et 24 mois) et leur centre local pour les visites de suivi de sécurité. Un total de 16 patients est prévu dans l'essai pour une durée d'inclusion d'un an, avec un début prévu au premier trimestre 2022.

Cette étude s'inscrit dans un programme d'essais thérapeutiques initiés depuis plusieurs années par la FHU TRANSLAD (TRANSLAD-Treat), les centres de référence AnDDI-Rares, Déficience et FIMARAD, dans le but d'identifier des thérapies ciblées dans les pathologies liées à *PIK3CA*. Ce projet permettra également d'apporter une nouvelle expérience sur la conduite des essais thérapeutiques encore insuffisants dans les troubles du neurodéveloppement.

Pièce jointe : LUU_MCAP_assises 2022.DOCX

SS067 : Implication de *GDAP1* dans la fonction mitochondriale et le stress oxydatif, investiguée dans un modèle de motoneurones dérivés d'iPSC pour la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

NESRINE BENSLIMANE (1), Corinne Magdelaine (1, 2), Sylvie Bourthoumieu (1, 3), Federica Miressi (4), Frédéric Favreau (1, 2), Marion Rassat (1), Laurence Richard (1, 5), Cécile Laroche (6, 7), Laurent Magy (1, 5), Franck Sturtz (1, 2), Anne-Sophie Lia (1, 2), Pierre-Antoine Faye (1, 2)

1. Maintenance Myélinique et Neuropathies Périphériques, EA6309, Faculté de Médecine, Limoges, France
2. Service de Biochimie et Génétique Moléculaire, CHU Limoges, Limoges, France
3. Service de Cytogénétique, CHU Limoges, Limoges, France
4. Maintenance Myélinique et Neuropathies Périphériques, EA6309, Faculté de Médecine, Limoges, France
5. Service de Neurologie, CHU Limoges, Limoges, France
6. Service de Pédiatrie, CHU Limoges, Limoges, France
7. Centre de Compétence des Maladies Héréditaires du Métabolisme, CHU Limoges, Limoges, France

Mots clefs : CMT, *GDAP1*, iPSCs, motoneurone, mitochondrie.

Résumé :

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la neuropathie héréditaire la plus fréquente avec une prévalence de 1/2500. Connue aussi sous le nom de neuropathie sensitivo-motrice, il existe plusieurs formes de CMT qui se différencient par leur mode de transmission, et leur aspect électrophysiologique (forme démyélinisantes et forme axonales).

Actuellement, plus de 90 gènes, codant différentes protéines, sont impliqués dans les CMT, dont le gène *GDAP1*, exprimé principalement au niveau des nerfs périphériques.

Afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette pathologie et de pouvoir développer des stratégies thérapeutiques, des cellules souches induites à la pluripotence (iPSC) ont été créées à partir de fibroblastes humains d'individus sains et d'un patient CMT2H porteur d'une mutation non-sens à l'état homozygote du gène *GDAP1* (c.581C>G, p.Ser194*). Les cellules iPS peuvent ensuite être différenciées en motoneurones.

Au niveau moléculaire, l'analyse par RT-PCR a montré que chez les sujets normaux, l'ARNm de *GDAP1* est principalement exprimé dans les motoneurones, alors qu'il est drastiquement réduit dans les cellules du patient contenant un codon de terminaison prématurée (PTC). Ce résultat suggère que l'ARNm de *GDAP1* est probablement dégradé par le système nonsense-mediated mRNA decay (NMD).

Des analyses morphologiques et fonctionnelles ont révélé, dans les motoneurones du patient CMT, une diminution de la viabilité cellulaire associée à un dysfonctionnement lipidique et au développement du stress oxydatif. La mitochondrie est un organe clé dans la génération du stress oxydatif, mais elle est aussi principalement impliquée dans le métabolisme énergétique. Dans les motoneurones du patient CMT des défauts des crêtes mitochondriales ont été observés, même si aucun déficit de production d'ATP n'est apparu. Ce modèle cellulaire de motoneurones dérivés d'iPSC nous a permis de mettre en évidence le rôle de la mitochondrie et du stress oxydatif dans la maladie CMT, et d'ouvrir la voie à des nouvelles stratégies thérapeutiques.

SS068 : The diagnostic workup in children with Arthrogryposis: description of practices from a single reference center, comparison with literature and suggestion of recommendations.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pauline LE TANNO (1), Xenia LATYPOVA (2), John RENDU (2), Julien FAURE (2), Marjolaine GAUTHIER (1), Gipsy BILLY (1), Véronique BOURG (3), Pierre-Simon JOUK (1), Klaus DIETERICH (4, 5)

1. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Maladies Héréditaires et Oncologie, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France
3. Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatrique, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France
4. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, La Tronche, France
5. Inserm, U1209, Institut Of Advanced Biosciences, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : arthrogryposis multiplex congenita, diagnostic work-up

Résumé :

Introduction: Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) refers to a clinical presentation of congenital contractures involving two or more body areas. More than 400 distinct conditions may lead to AMC, making the etiological diagnosis challenging. The objective of this work was to describe and compare the etiological management of a cohort of AMC children with literature data in order to set up recommendations.

Material and methods: We conducted a retrospective single center observational study. Patients had been evaluated at least once at a pediatric age in the AMC clinic of Grenoble University Hospital from 2007 to 2019. After gathering data about their diagnostic procedure, a literature review was performed for each paraclinical investigation to discuss their relevance.

Results: One hundred and twenty five patients were included, 43% had Amyoplasia, 27% had distal arthrogryposis, and 30% had other forms. A definitive etiological diagnosis was available for 66% of cases. We recommend a two-time diagnostic process: first, non-invasive investigations that aim at classifying patients into one of the three groups, and second, selected investigations targeting a subset of patients.

Conclusion: The etiological management for patients with AMC remains arduous. This process will be facilitated by the increasing use of next-generation sequencing combined with detailed phenotyping. Invasive investigations should be avoided because of their limited yield.

SS069 : 61870 exomes non-diagnostic en population générale pour recherche ET détection préventive de >2700 mutations actionnables: le programme discovEHR - MyCode Geisinger, collaboration entre un système de santé en Pennsylvanie rurale et un labo pharmaceutique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

JEAN LOUIS MANDEL (1)

1. Dept Med Translationnelle et Neurogenet, IGBMC, Illkirch Cedex, France

Mots clefs : exome, variants actionnables, BRCA, dossier médical électronique, cibles thérapeutiques

Résumé :

La faisabilité et l'utilité de la détection à grande échelle de variants actionnables (selon définition ACMG) fait débat en France, et malgré des avis divergents des diverses instances consultées (dont CCNE) pour la révision des lois de bioéthique, cette détection n'est pas autorisée hors données incidentes d'exome diagnostic ou risque élevé en fonction des antécédents médicaux ou familiaux. Il m'a semblé intéressant de faire le point sur un programme méconnu en France, celui de la collaboration entre un organisme de santé privé à but non-lucratif, Geisinger (en Pennsylvanie rurale), doté depuis 25 ans d'un système de dossier médical électronique performant, et le labo pharmaceutique Regeneron, spécialisé dans les monoclonaux thérapeutiques. Cette collaboration initiée en 2014, basée sur la participation de clients volontaires de Geisinger (> 290 000 ont signé le consentement éclairé, sur 2 millions de patients suivis) qui acceptent un prélèvement sanguin pour analyse d'exome par Regeneron et la liaison aux données (anonymisées) de leur Electronic Health Record (EHR) ayant pour but de détecter des variants rares permettant d'identifier des gènes cibles thérapeutiques potentielles (ex variants tronquants qui paraissent associés à la protection contre une pathologie, comme démontré pour PCSK9 et l'hypercholestérolémie et la maladie coronarienne). En échange, pour les volontaires qui le souhaitent, Geisinger recherche les variants actionnables et informe le patient et son médecin traitant, selon un protocole publié, et propose un conseil génétique et médical adapté à la pathologie concernée.

A l'heure actuelle 184 000 exomes ont été réalisés, et pour 61870 éligibles pour la recherche de variants actionnables, des résultats ont été communiqués pour 2733 variants actionnables (4,4% des individus testés). Les pathologies/gènes principalement concernés sont BRCA1/2 634 patients, hypercholestérolémie familiale 277 (APOB et LDLR), syndrome de Lynch 342 (surtout PMS2 et MSH6), cardiomyopathies 230 (en tête MYBPC3 et MYH7), arythmies 258 (KCNQ1 et SCN5A), hyperthermie maligne/RYR1 156, hémochromatose C282Y homozygote 356, et MEN1/2 86. Des articles plus détaillés sont parus sur les aspects BRCA1/2 et hypercholestérolémie.

Du point de vue recherche, des résultats impressionnants ont commencé à être publiés en 2016 (deux Science et un NEJM) et ont permis d'identifier ou confirmer en affinant les Odds ratios plusieurs cibles thérapeutiques, dont ANGPTL3 et ANGPTL4 (risque cardiovasculaire, hyperlipidémie, NEJM 2016 et 2017) et HSD17B13 (chronic liver disease, NEJM 2018).

La présentation est basée sur une visite initiale chez Geisinger (Danville) fin 2016 et l'analyse des publications parues dans des revues internationales ou sur le site Geisinger/MyCode. Elle pourra servir de base à une discussion sur l'utilité et faisabilité ou non de proposer en France un dépistage ciblé de telles mutations sur tout ou partie de ces gènes.

Pièce jointe : resumé assises jl mandel.docx

SS070 : Données additionnelles en exome, quel impact pour notre pratique d'aujourd'hui et de demain ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Rodolphe DARD (1), Denise Molina-Gomes (2), bérénice herve (2), CAMILLE COHEN (3), ELISA MORALES (4), JEREMIE MORTREUX (5), Emeline BELLANGER (6), aude tessier (6), LAURE RAYMOND (7), françois viallard (2)

1. Génétique médicale, CHI Poissy, POISSY, France
2. Cytogénétique, CHI Poissy, POISSY, France
3. génétique, CHI POISSY, Poissy, France
4. génétique, CHI POISSY, POISSY, France
5. Génétique, BIOMNIS, LYON, France
6. génétique, CHI POISSY, poissy, France
7. Génétique, BIOMNIS, Lyon, France

Mots clefs : données additionnelles, données secondaires, découvertes fortuites, données incidentes, NGS, WES, WGS, exome, génome

Résumé :

Introduction : Tout examen médical s'accompagne du risque de mettre en évidence des informations médicales sans lien avec le diagnostic recherché. Ces données additionnelles peuvent être recherchées volontairement (données secondaires) ou non (données incidentes). Les analyses pangénomiques que sont l'exome et le génome génèrent un volume sans précédent d'informations génétiques concernant le patient mais également sa famille. Ces examens à visée diagnostique font entrer progressivement dans notre routine les données additionnelles, toujours plus fréquentes. En 2012, l'ACMG s'est prononcée sur une liste restreinte de 59 pathologies présentant un intérêt en tant que données additionnelles. En mai 2021, cette liste a été étendue à 72 gènes. En 2019 l'Agence de la Bio-Médecine a émis ses propres recommandations sur la gestion de ces données additionnelles sans caractère législatif contraignant. Il y a tout à penser que l'intérêt pour les données additionnelles s'accroît, en particulier pour les maladies traitables, la pharmacogénétique et le dépistage d'hétérozygotes.

Matériel et Méthodes : Afin de mieux nous préparer à faire entrer la gestion de ces données dans notre pratique, nous avons cherché à évaluer la fréquence des ces données additionnelles à travers 100 exomes trio, duo ou solo réalisés dans notre centre sur 12 mois de 2020 à 2021. Nous avons pour cela recherché la fréquence des variants pathogènes ou probablement pathogènes chez le cas index dans la dernière liste ACMG, mais également dans 2 listes d'intérêt (maladies traitables et carrier screening) de quelques 138 et 326 gènes.

Résultats : Il en ressort un rendement de 83% données secondaires pour les seuls cas index pour les 3 listes confondues (19% liste ACMG uniquement) alors que le rendement diagnostique est lui de 50%. Si ces variants concernent l'ensemble des groupes de pathologies ciblées dans les recommandations ACMG, de nombreux autres ont été identifiées ciblant des pathologies récessives fréquentes dans la population générale et amenant à discuter l'utilité d'un diagnostic pré conceptionnel.

Discussion et perspectives : Il est donc possible, qu'à l'avenir, notre pratique de l'exome ou du génome, génère avant tout plus de données additionnelles que de diagnostics. Face à ce constat, nous avons commencé une étude prospective, via des consultations dédiées à la prescription d'exome, afin d'exposer aux patients les questions que posent la découverte de données additionnelles et recueillir leur préférence quant à la recherche et la restitution de ces informations. Les premiers résultats de cette étude pourront être exposés.

SS071 : Fast-exome chez les nouveaux-nés et nourrissons en réanimation: retour d'expérience et conclusions de l'étude REUNIR.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Constance Wells (1, 2), Mylène Tharreau (3), Guilaine Boursier (3), Kévin Yaou (1), Déborah Mechin (3), Nathalie Ruis-Pallares (3), Valentin Ruault (1), Christine Coubes (1), Lucile Pinson (1), Patricia Blanchet (1), Thomas Guignard (3), Marc Fila (4), Sabine Durand (5), Odile Pidoux (5), Maliha Badr (5), Christophe Milesi (5), Julien Baleine (5), Gilles Cambonie (5), Floriane Hemery (5), Renaud Mesnage (5), Florence Masson (5), Maëlle Dereure (6), Marie-Christine Picot (6), Olivier Ardouin (3), Isabelle Toutou (3), David Geneviève (1), Mouna Barat (3), Marjolaine Willems (1)

1. Département de Génétique Médicale, Maladies Rares et Médecine Personnalisée, CHU de Montpellier, Montpellier, France
2. Unité de Foetopathologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France
3. Laboratoire des maladies rares et auto-inflammatoires, CHU de Montpellier, Montpellier, France
4. Service de Néphropédiatrie, CHU de Montpellier, Montpellier, France
5. Service de réanimation néonatale et soins intensifs de néonatalogie, CHU de Montpellier, Montpellier, France
6. Département d'Informatique Médicale, CHU de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : fast-exome, néonatalogie, réanimation, exome rapide, MTM1, WT1, NSD1, KCNK2, LZTR1, ATRX

Résumé :

Le séquençage de l'exome est un outil diagnostique de routine ayant permis de réduire l'errance diagnostique des individus chez qui est suspecté une maladie monogénique. Chez les nourrissons en réanimation, l'établissement d'un diagnostic précis est une étape clé de la prise en charge.

L'objectif de l'étude REUNIR (Rapide Exome en Unité de Néonatalogie soins Intensifs Réanimation) était d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de l'exome rapide avec des résultats en moins de 16 jours au CHU de Montpellier.

Quinze enfants de moins d'un an ont été inclus avec une moyenne d'âge de 54 jours (4-272 jours). L'ensemble des résultats étaient disponibles en 16 jours ou moins (moyenne de 12,8 jours, médiane 14 jours). L'indication du fast-exome était principalement une détresse neurologique, avec hypotonie pour 11 patients, convulsions pour 3, anomalies rénales pour 5, malformation cardiaque pour 4. Sept patients étaient dépendants d'une ventilation invasive, 4 d'une ventilation non invasive.

Cette étude a permis un diagnostic dans 6 cas sur 15 (40%) et a permis de modifier la prise en charge des enfants dans 9 cas (60%), dont 2 avec un changement thérapeutique radical (changement de traitement anti-épileptique pour l'un, néphrectomie et gonadectomie pour l'autre). Deux patients ont eu un diagnostic par d'autres investigations génétiques. Les difficultés rencontrées sont celles du rendu aux parents lorsque l'enfant est décédé ou sorti d'hospitalisation, de la gestion des données incidentes, des variants de signification inconnue avec nécessité d'enquête familiale étendue en contexte d'urgence, de l'identification d'une pathologie héritée d'un parent asymptomatique.

En conclusion, la mise en place du fast-exome a été un succès, avec très forte satisfaction parentale et des pédiatres, même en cas de résultat négatif, et a pu être implémentée en routine au CHU de Montpellier, avec une demande d'analyse mensuelle en moyenne.

Pièce jointe : REUNIR_CW_MW_Assises_2022.docx

SS072 : Evaluation formative par la simulation des compétences relationnelles durant l'internat de génétique médicale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mathilde Renaud (1), Damien Sanlaville (2), Caroline Schluth-Bolard (3), Pierre Pottier (4), Sandra Mercier (5)

1. génétique clinique, CHRU Nancy, NANCY, France
2. service de génétique, Hospices civils de Lyon, Lyon, France
3. Laboratoire de diagnostic génétique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Service de médecine interne, CHU de Nantes, Nantes, France
5. service de génétique médicale, CHU de Nantes, Nantes, France

Mots clefs : simulation, compétences relationnelles, empathie, internes de génétique

Résumé :

L'acquisition de compétences relationnelles apparaît indispensable au métier de généticien clinicien et il semblerait qu'elles puissent être optimisées par l'apport de la simulation de consultations. Des consultations simulées avec comédiens professionnels ont été mises en place depuis 2018 pour les internes de génétique médicale (DES 48) à l'échelle nationale par le Collège National des Enseignants et des Praticiens de Génétique Médicale, soutenu par la Faculté de médecine de Nantes, la Société des Internes de Génétique de France, l'Alliance Maladies Rares et financièrement par la Fondation MACSF ainsi que la filière AnDDI-Rares.

Un protocole de recherche en pédagogie a été adossé à cette nouvelle formation dont l'objectif principal était d'améliorer les compétences relationnelles des internes du DES de génétique médicale en consultation ; les objectifs secondaires consistaient à évaluer la satisfaction des internes par rapport à cette méthode pédagogique et identifier le profil des internes ayant le plus progressé dans leur relation médecin-patient par cette formation.

Dans le cadre de cette recherche, un numéro d'anonymat a été attribué aux internes avant le début des sessions de simulation. A T0, en amont des consultations simulées, chaque interne a rempli des scores d'empathie (Reading the Mind in the Eyes ; échelle de Jefferson) ; lors de la session de consultations simulées, les internes ont rempli des grilles sur leur relation médecin-patient (Standardized Patient Satisfaction Questionnaire (SPSQ)) au décours de chaque consultation. Les comédiens professionnels ont également rempli cette grille en parallèle. T1 correspond à la participation de l'interne à une 1^{ère} session de consultations simulées, T2 à la 2^{ème}, etc. Le critère de jugement principal utilisé est l'amélioration significative du score moyen de la grille sur la relation médecin-patient par les comédiens (SPSQ) au cours des sessions de consultations simulées.

Au total, 110 internes ont participé aux sessions de consultations simulées, 41 internes à 2 sessions, 24 à au moins 3 sessions, le maximum étant 5 sessions pour un interne. Les résultats aux différentes échelles sont actuellement en cours d'analyse et devraient être prochainement disponibles. Les premières analyses montrent une grande satisfaction des internes sur l'apport de la simulation. Une majorité d'entre eux pensent que leur relation auprès des patients va être profondément changée. Les limites de l'étude sont l'échantillon limité d'internes, inhérent à la spécialité et le biais de l'augmentation des compétences relationnelles du fait de l'expérience clinique, de l'avancée dans l'internat et non du fait de l'impact des consultations simulées.

Une étude complémentaire sur l'impact des consultations simulées sur les compétences techniques (performances cliniques) est en cours selon le même protocole.

Pièce jointe : Simulation abstract_Assises 2022-Final (1).docx

SS073 : Estimation à partir de données familiales de la pénétrance de la maladie d'Alzheimer chez les porteurs de variants perte de fonction du gène *SORL1*, ajustée sur le génotype *APOE*, suggérant un déterminisme di-génique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Catherine Schramm (1), Camille Charbonnier (1), Aline Zaréa (2), Morgane Lacour (2), David Wallon (2), collaborators CNRMAJ (1), Anne Boland (3), Jean-François Deleuze (3), Robert Olasso (3), Consortium ADES (1), Flora Alarcon (4), Dominique Campion (1), Grégory Nuel (5), Gaël Nicolas (1)

1. Department of Genetics and CNRMAJ, Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, CHU Rouen, Rouen, France
2. Department of Neurology and CNRMAJ, Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245, CHU Rouen, Rouen, France
3. CEA, Université Paris-Saclay, CEA, Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Evry, France
4. MAP5, UMR-CNRS 8145, Paris University, Paris, France
5. LPSM, CNRS 8001, Sorbonne University, Paris, France

Mots clefs : Maladie d'Alzheimer, pénétrance, *SORL1*, algorithme EM, *APOE*

Résumé :

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie complexe pour laquelle l'allèle E4 du gène *APOE* est le principal facteur de risque (fréquence allélique ~14%, Odds Ratio (OR)=3,4 et 14, pour les porteurs hétérozygotes et homozygotes, respectivement). Récemment, des variants rares entraînant une perte de fonction du gène *SORL1* (*SORL1*-LoF) ont été associés à un risque élevé de développer la MA (OR > 7), avec un risque fort parmi les malades jeunes (début ≤65 ans). L'estimation de la pénétrance liée à l'âge des variants *SORL1*-LoF est essentielle afin d'améliorer le conseil génétique et envisager des essais thérapeutiques préventifs. Cependant, la rareté de ces variants et leur co-occurrence avec *APOE*-E4 rendent difficile l'estimation de la pénétrance.

Nous avons développé une méthode basée sur des données familiales pour estimer la pénétrance de la MA chez les porteurs d'un variant *SORL1*-LoF ajustée sur *APOE*-E4. Notre modèle de survie combine : (i) une estimation du risque de base pour les non porteurs de variant *SORL1*-LoF, stratifié par *APOE*-E4 et obtenue à partir d'une large cohorte publiée précédemment (*Rotterdam study*) (ii) un effet additif des variants *SORL1*-LoF estimé à partir des données familiales incluant 27 familles (334 individus) dont le cas index est porteur d'un variant *SORL1*-LoF (variant tronquant ou faux sens avec preuve *in vitro* de perte de fonction) et atteint de MA ≤75 ans. Afin de tenir compte des génotypes manquants, nous avons intégré notre modèle dans un algorithme espérance-maximisation (EM). Pour corriger le biais de sélection, le cas index n'a pas été inclus dans le calcul de la pénétrance. Les intervalles de confiance ont été calculés par bootstrap.

Nous proposons des courbes de pénétrance associées aux variants *SORL1*-LoF au niveau di-génique. Parmi les porteurs d'un variant *SORL1*-LoF, nous estimons que seuls les porteurs homozygotes d'*APOE*-E4 atteignent une pénétrance complète de la MA dès l'âge de 70 ans, tandis que la pénétrance est de respectivement 56% [40%-72%] et 37% [26%-51%] chez les porteurs hétérozygote d'*APOE*-E4 et chez les non porteurs d'*APOE*-E4. La pénétrance atteint 100% chez les porteurs hétérozygotes d'*APOE*-E4 à l'âge de 80 ans, et plus tard pour les non porteurs d'*APOE*-E4. Nous avons confronté ces estimations à la distribution des âges des porteurs de variants *SORL1*-LoF détectés par des données de séquençage (exomes/génomes) de 13,007 cas et 10,182 contrôles, en fonction de leur génotype *APOE*. L'âge de début des cas et l'âge des contrôles étaient pleinement compatibles avec nos estimations.

Nous concluons que le conseil génétique des variants *SORL1*-LoF, qui ont d'abord été décrits dans des familles potentiellement autosomiques dominantes, devrait tenir compte du génotype *APOE*.

Notre méthode pourrait être appliquée à d'autres maladies pour lesquelles des estimations de pénétrance sont nécessaires afin d'améliorer le conseil génétique et la prise en charge des porteurs de tels variants.

Pièce jointe : schramm_et_al_SORL1.docx

SS074 : L'impact de la variabilité du nombre de copies sur les traits complexes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Chiara Auwerx (1), Marie Sadler (2), Eleonora Porcu (1), Zoltan Kutalik (2), Alexandre Reymond (1)

1. Centre Intégratif de Génomique, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse
2. Département de Biologie Computationnelle, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse

Mots clefs : CNV, GWAS, traits complexes, variant, fardeau génétique

Résumé :

La variabilité du nombre de copies (CNVs) est associée avec plusieurs syndromes génomiques, mais son impact sur les traits complexes dans la population générale reste peu étudié. Pour estimer cet effet, nous avons déterminé les CNVs dans le génome de 331'522 Britanniques caucasiens non-apparentés et effectué des études GWASs entre le nombre de copies et 57 traits continus. Cette approche a révélé 131 signaux indépendants. Nos résultats non seulement récapitulent des associations connues comme celles entre la région 16p11.2 et le poids, mais ils mettent en lumière l'extrême pléiotropie de certains CNVs récurrents. Par exemple, 26 et 16 traits sont associés avec le nombre de copies en 16p11.2-BP4-BP5 et 22q11.21, respectivement. Quarante associations (31%) corroborent des associations GWAS déjà rapportées. Par exemple, la délétion de *PDZK1*, un transporteur de l'urate, diminue les niveaux d'urate ($b_{del} = -48.3$ $\mu\text{mol/L}$, $p = 5.8e-13$), avec un effet 2.6-fois plus fort chez les hommes ($p_{diff} = 2.1e-3$). Plusieurs associations sont trouvées dans des régions précédemment associées à des maladies rares, suggérant une expressivité variable, et un large impact de ces loci également sur la population générale. La délétion hétérozygote de la région qui code pour le transporteur hépatique *OATP1B1/3* est associée avec un taux augmenté de bilirubine ($b_{del} = 3.1$ $\mu\text{mol/L}$, $p = 2.2e-13$), alors que les porteurs homozygotes sont malades du syndrome de Rotor caractérisé par une sévère hyperbilirubinémie. Notre approche découvre également de nouvelles fonctions: le nombre de copies de l'intervalle comprenant *MARF1*, un gène essentiel à l'oogenèse murine, corrèle négativement avec l'âge à la ménarche ($b_{mirror} = -0.6$ ans, $p = 8.5e-15$) et à la ménopause ($b_{dup} = -1.8$ ans, $p = 1.7e-6$), ce qui suggère une conservation de la fonction de ce gène.

Nous avons également estimé le fardeau génétique que représentent les CNVs. Nous avons trouvé que la somme des CNVs (taille/nombre de gènes) d'un individu impactait négativement 35 des 57 traits mesurés. Elle était associée à une augmentation de l'adiposité et des marqueurs de dommages au foie/reins et à une diminution de l'intelligence et des capacités physiques. Trente traits restaient associés même après correction pour l'impact des CNVs significativement associés, ce qui est compatible avec un modèle polygénique et suggère la présence d'autres associations qui sont pour l'instant au-dessous de notre seuil de détection. Le fardeau génétique en CNVs d'un individu était négativement associé avec la durée de vie ($b_{burden} = -0.18$ years/Mb, $p = 1.1e-7$) et l'âge de ses parents (proxy de la capacité de survie; $b_{burden} = -0.21$ years/Mb, $p = 1.4e-5$), attestant que l'effet délétère des CNVs diminue la longévité.

Nos résultats et les nombreuses associations que nous avons mises à jour nous persuadent que les CNVs jouent un rôle important dans la modulation du phénotype et que leur étude peut nous révéler de nouvelles fonctions biologiques.

SS075 : La structure de la population de la Bretagne fournit de nouvelles informations sur l'introduction de l'ascendance des populations des steppes en Europe occidentale.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Isabel Alves (1), Joanna Giemza (1), Michael G. Blum (2), Carolina Bernhardsson (3), Véronique Gallien (4), Elodie Cabot (5, 6), Martial Monteil (7), Ashot Margaryan (8), Fernando Racimo (9), Eske Willerslev (9, 10), Yves Coativy (11), Hélène Blanché-Koch (12), Daniel Le Bris (11), Yvan Pailler (13, 14), Mael Jézéquel (11), Clément Nicolas (15, 16), Robert Olaso (17), Anne Boland (17), Pierre Darlu (18), Mattias Jakobsson (3), Emmanuelle Génin (19), Jean-François Deleuze (17, 12), Richard Redon (20), Christian Dina (21)

1. , l'institut du thorax, INSERM, CNRS, UNIV Nantes, Nantes, France, Nantes, France
2. , TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France
3. , Department of Organismal Biology and SciLife Lab, Uppsala University, Uppsala, Sweden, Uppsala, Suède
4. , INRAP / UMR 7264 CEPAM, CNRS-UNS Nice-Sophia Antipolis, Nice, France
5. , INRAP, France, Nantes, France
6. , UMR 7268 (Adès) Anthropologie Bio-Culturelle, Droit, Ethique et Santé, Faculté de Médecine Site Nord, Marseille, France
7. , Université de Nantes, UMR 6566 CReAAH, LARA, Nantes, France
8. , Center for Evolutionary Hologenomics, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
9. , Lundbeck GeoGenetics Centre, Globe Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark
10. , Department of Zoology University of Cambridge, Cambridge, Royaume-Uni
11. , Centre de Recherche Bretonne et Celtique, EA 4451, Université de Bretagne Occidentale, Brest, France
12. , 15 Fondation Jean Dausset, CEPH, and Labex GenMed , Paris, France
13. , INRAP, Brest, France
14. , UMR 6554 LETG - Brest Institut Universitaire Européen de la Mer, Plouzané, France
15. , Bournemouth University, Bournemouth, Royaume-Uni
16. , UMR 8215 « Trajectoires », Paris, France
17. , Commissariat à l'Energie Atomique, Université Paris-Saclay, Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de Biologie François Jacob, Evry, France and Labex GenMed, Evry, France
18. , CNRS/ MNHN/ Université Paris Diderot, UMR 7206 Eco-anthropologie et ethnobiologie, Paris, France
19. , UMR 1078 Génétique, Génomique fonctionnelle et Biotechnologies, Inserm, Univ Brest, EFS, CHU Brest, Brest, France
20. , l'institut du thorax, INSERM, CNRS, UNIV Nantes, CHU Nantes, Nantes, France, Nantes, France
21. Génétique, l'institut du thorax, INSERM, CNRS, UNIV Nantes, CHU Nantes, Nantes, France, Nantes, France

Mots clefs : Populations, Bretagne, Génétique, Démographie

Résumé :

Present-day France lies at the confluence of the three migration waves that mostly contributed to the genetic ancestry of modern Europeans. However, little is known about the interaction between the edges of those population movements and how it gave rise to modern population structure.

To address this question, we generated genome-wide data for > 3,000 present-day individuals and ~850 high-coverage full genomes from the northern half of France and incorporated them into a panel containing 100s of publicly available modern and ancient Europe-wide samples. Due to the complete absence of French samples from the two last millennia, we also present, for the first time, ancient DNA from six Medieval individuals (300-1100 CE) from France.

Patterns of haplotype and rare allele sharing revealed extensive fine-scale population structure in Northwestern France. Our analyses show relatively large differentiation of Western Brittany relative to the rest of the country, and an overall increased population differentiation between the northern and southern sides of the river Loire. We observe that both sides of the river are characterized by different proportions of northwestern European- versus Mediterranean-related ancestry, with Western Brittany individuals carrying unique levels (~75%) of Irish-related ancestry.

At a finer level data revealed extensive fine-scale population structure in the regions of Brittany and *Pays-de-la-Loire*, despite the overall low levels of differentiation ($f_{st} = 0.00043$). Within Brittany, for intermediate levels of resolution, clustering patterns broadly overlap both with geographical features (e.g., rivers) and/or ancient political divisions (dioceses boundaries before the 18th century). Such divisions are also in agreement with the accruing geolinguistic evidence for a bipartition of Breton varieties into two groups - northwestern and southeastern varieties.

Within France, individuals from Northern regions and, in particular, Western Brittany show the largest levels of SP ancestry (~42-46%) but as well consistent levels of EF and WHG ancestry. Although no prehistoric individuals have been analysed in the studied area, these individuals tend to

share levels of ancestry with Bell Beakers-associated individuals only comparable with those found in other populations lying on the Northwestern edges of Europe

In sum, we provide evidence that the Pontic steppe gene flow may have reached as far as present-day Brittany during the Bronze Age or later and have significantly reshaped the genetic makeup of Europeans living on the shores of the Channel and the North Sea.

The addition of Medieval ancient individuals helps comparing the scenario in which Medieval population movements along the English Channel like Western Britons in Brittany (4-6th century CE or the Viking incursions ~8-9th century CE) and the scenario of a long-history of shared ancestry between the North-Western fringes of Europe.

Pièce jointe : AssisesGénétique_abstract_draft.docx

SS076 : Genome-wide association analyses identify novel Brugada syndrome risk loci and highlight a new mechanism of sodium channel regulation in disease susceptibility

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Julien Barc (1), Rafik Tadros (2), Charlotte Glingle (2), David Chiang (3), Mariam Jouni (4), Floriane Simonet (1), Sean Jurgens (5), Manon Baudic (1), Consortium International Brugada (1), Calum MacRae (6), Paul Burridge (4), Christian Dina (1), Vincent Probst (1), Arthur Wilde (2), Jean-Jacques Schott (1), Richard Redon (1), Connie Bezzina (2)

1. Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, L'unité de recherche de l'institut du thorax, Nantes, France
2. Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Clinical and Experimental Cardiology, Heart Centre, Amsterdam, Pays-Bas
3. Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Etats-Unis
4. Department of Pharmacology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Etats-Unis
5. The Broad Institute of MIT, Harvard university, Boston, Etats-Unis
6. Cardiovascular Medicine, Genetics and Network Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Etats-Unis

Mots clefs : GWAS, Brugada syndrome, Polygenic risk score, sudden cardiac death, genetic architecture

Résumé :

Brugada syndrome is a cardiac arrhythmia disorder associated with sudden death in young adults. The disorder was initially described as a monogenic primary cardiac electrical disease. However, with the exception of *SCN5A*, encoding the cardiac sodium channel NaV1.5, susceptibility genes remain largely unknown. Furthermore *SCN5A* mutations are associated with low penetrance. Based on a previous GWAS conducted on 312 BrS patients and the discovery of the unexpected strong effect of 3 common variants, we proposed that the BrS may comprise a more complex inheritance model. The aim of our study was to uncover additional genetic loci that modulate susceptibility to BrS, to characterize further the BrS genetic architecture and to uncover new molecular mechanisms. Here we performed a genome-wide association meta-analysis comprising 2,820 unrelated cases with Brugada syndrome and 10,001 controls and identified 21 association signals at 12 loci (10 novel). SNP-heritability estimates indicate a strong polygenic influence. Polygenic risk score analyses based on the 21 susceptibility variants demonstrate varying cumulative contribution of common risk alleles among different patient sub-groups, as well as genetic associations with cardiac electrical traits and disorders in the general population. The predominance of cardiac transcription factor loci indicates that transcriptional regulation is a key feature of Brugada syndrome pathogenesis. Furthermore, functional studies conducted on MAPRE2, encoding the microtubule plus-end-binding protein EB2, point to microtubule-related trafficking effects on NaV1.5 expression as a novel underlying molecular mechanism. Taken together, these findings broaden our understanding of the genetic architecture of Brugada syndrome and provide new insights into its molecular underpinnings.

**SS077 : Exploration du spectre mutationnel somatique des malformations artérioveineuses superficielles et corrélation
génotype-phénotype**

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mélanie EYRIES (1), Franck EL SISSY (2, 3), Michel WASSEF (3), Benoit FAUCON (4), Didier SALVAN (4), Sophie NADAUD (5), Florence COULET (1), Homa ADLE-BIASSETTE (3), Anne LEROY (1), Florent SOUBRIER (1), Annouck BISSORFF (6)

1. Génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
2. Département de génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière -Sorbonne Université-APHP, Paris, France
3. Département de pathologie, Hôpital Lariboisière-APHP, Paris, France
4. Département d' Otorhinolaryngologie, Hôpital Lariboisière-APHP, Paris, France
5. UMR-S1166, INSERM_ Université Pierre et Marie Curie, Paris, France
6. Département de Neuroradiologie, Hôpital Lariboisière-APHP, Paris, France

Mots clefs : Malformations artérioveineuses extracranienues, thérapies ciblées, variants somatiques – KRAS – MAP2K1 – BRAF – RASA1.

Résumé :

Les malformations artério-veineuses (MAV) sont des anomalies vasculaires congénitales rares caractérisées par une communication directe entre les artères et les veines. La plupart des MAV se forment dans le cerveau, mais elles peuvent également être superficielles et se produire n'importe où dans le corps, avec une prédilection pour la tête et le cou. Les manifestations cliniques apparaissent principalement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte. Elles sont variables allant de déformations cutanées, hémorragies, nécrose jusqu'à parfois des atteintes plus graves comme l'insuffisance cardiaque ou le décès. Le traitement est difficile et nécessite une embolisation et/ou une résection chirurgicale et une récurrence n'est pas rare. La majorité des MAV superficielles sont sporadiques et des études récentes ont montrées que des variants somatiques dans les gènes de la voie de signalisation *RAS/MAPK* pouvaient être à l'origine de ces malformations.

Nous avons caractérisé le profil moléculaire génétique somatique d'une cohorte de 23 patients atteints de MAV superficielles dans le but de déterminer les anomalies génétiques présentes et de corréler ces informations avec le phénotype des patients.

Nous avons réalisé une analyse NGS ciblée sur du tissu congelé provenant patients traités chirurgicalement, en utilisant un panel de gènes incluant des gènes connus dans les maladies vasculaires et des gènes connus en oncologie moléculaire. Nous avons identifié un variant somatique pathogène dans 17 des 23 échantillons (73.9%), majoritairement dans les gènes *MAP2K1* (n=7) et *KRAS* (n=6). Des variants pathogènes ont également été identifiés dans les gènes *BRAF* (n=2) et *RASA1* (n=2). Nous avons montré que les variants *KRAS* sont statistiquement associés à des MAV étendues, localisées au niveau de la face, d'un stade clinique sévère et pour lesquelles une récurrence après résection chirurgicale est fréquemment observée alors que les variants *MAP2K1* sont associés à des MAV limitée, localisée au niveau de la lèvre, d'un stade clinique moins sévère.

Notre étude met en évidence une prévalence élevée de variants somatiques pathogènes dans les MAV superficielles, principalement dans les gènes *MAP2K1* et *KRAS*. De plus notre étude met en évidence une corrélation statistique entre le génotype et la sévérité clinique des MAV. Les variants identifiés sont connus dans les tumeurs malignes et il existe des molécules ciblant ces voies de signalisation, déjà utilisées dans les traitements anti-cancéreux. L'identification de ces anomalies génétiques conduit donc à envisager de nouvelles options thérapeutiques pour améliorer la prise en charge des patients atteints de MAV superficielles.

SS078 : Les variants bi-alléliques d'*IPO8* entraînent une dysplasie du tissu conjonctif avec anomalies cardiovasculaires, squelettiques et une dérégulation immunitaire

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alban Ziegler (1), Rémi Duclaux-Loras (2), Céline Revenu (3, 4), Dominique Bonneau (1), Nadine Cerf Bensussan (2), Marianna Parlato (2), Filippo Del Bene (3, 4)

1. Service de génétique clinique, CHU d'Angers, Angers, France
2. Laboratory of Intestinal Immunity, Inserm, UMR1163, 75015, Institut Imagine, Paris, France
3. INSERM, CNRS, Institut de la Vision, Sorbonne Université, Paris, France
4. PSL Research University, INSERM U934, CNRS UMR3215, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : IPO8, anévrisme, syndrome Marfanoïde, Loeys Dietz, TGF bêta, Loeys Dietz

Résumé :

Les dysplasies du tissu conjonctif, comme le syndrome de Marfan et les syndromes apparentés, forment un groupe de pathologies touchant à des degrés variables les organes majoritairement constitués de tissu conjonctif en particulier les vaisseaux, le squelette et les tendons.

Le syndrome de Marfan est, par exemple, caractérisé par la survenue d'anévrismes de l'aorte associés à des anomalies sévères de l'œil et du squelette. On retrouve des symptômes similaires dans les syndromes de Loeys-Dietz et de Shprintzen-Goldberg.

Ces maladies génétiques se transmettent sur le mode autosomique dominant et sont toutes associées à une dérégulation de la voie de signalisation du TGF-bêta une cytokine contrôlant la prolifération et la différenciation cellulaires et ayant un rôle dans la modulation de la réponse immunitaire.

Nous décrivons ici une dysplasie conjonctive sévère consécutive à des variants bi-alléliques d'*IPO8* et montrons grâce à un modèle de poisson zèbre l'implication de ce gène dans la voie du TGF-bêta.

Une collaboration internationale regroupant 47 chercheurs de 8 pays a permis d'identifier 12 individus, issus de 9 familles non-apparentées porteuses de mutations bialléliques (homozygote ou hétérozygote composite) d'*IPO8*.

Le modèle de poisson zèbre KO pour *ipo8* a été établi par CRISPR/Cas9. Son système vasculaire a été évalué macroscopiquement et les gènes de la voie du TGF-bêta ont été étudiés par une combinaison de techniques (RNA-seq, immuno-histochimie).

Les patients de la cohorte présentent une atteinte cardiovasculaire (malformation du septum interventriculaire, dilatation de l'aorte et tortuosité artérielle), une hyperlaxité articulaire, une scoliose et une dérégulation du système immunitaire. D'autres signes inhabituels dans les dysplasies du tissu conjonctif, tels que la déficience intellectuelle ou des malformations rénales sont par ailleurs retrouvés dans une fraction des individus atteints.

Le modèle de poisson zèbre présente une dérégulation de la voie TGF-bêta entraînant des anomalies cardiovasculaires et squelettiques très proches de celles constatées chez l'homme.

Ce gène code pour l'importine 8, principalement connue pour son rôle dans le transport des microARNs du cytoplasme vers le noyau par l'intermédiaire de la protéine Argonaute 2.

Cette étude montre l'implication d'*IPO8* dans la régulation de la voie de signalisation du TGF-bêta et que les signes présents dans la cohorte chevauchent partiellement ceux décrits dans les autres dysplasies du tissu conjonctif.

SS079 : Les variants de novo du gène TCF4 avec un mécanisme de gain de fonction sont responsables d'un nouveau syndrome malformatif sans déficience intellectuelle

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Estelle Colin (1, 2), Miriam De Sarlo (3), Julien Paccaud (1), David Geneviève (4), Daniel Wegner (5), Marwan Shinawi (6), Julian Delanne (1, 7), Frédéric Tran Mau-Them (1, 8), Mariëlle Alders (9), Leonie Menke (10), Sophie Nambot (1, 7), Anne-Sophie Denommé-Pichon (1, 8), Ange-Line Bruel (1, 11), Julien Thevenon (1, 7), Jean-Baptiste Rivière (1, 8), Aidin Foroutan (12), Haley McConkey (13), Kerkhof Jennifer (14), Martin Chevarin (1, 8), Yannis Duffourd (1), Christophe Philippe (1, 8), Kimberly Leblanc (15), Christel Thauvin-Robinet (8, 7), Patrick Blackburn (16), The Solve-RD consortium The Solve-RD consortium (17), Bekim Sadikovic (18), Laurence Faivre (1, 7), Michela Ori (3), Antonio Vitobello (1, 8)

1. INSERM-Université de Bourgogne UMR1231 GAD « Génétique des Anomalies du Développement », FHUTRANSLAD, UFR Des Sciences de Santé, Dijon, France
2. Service de Génétique Médicale, CHU d'Angers, Angers, France
3. Département de Biologie, Université de Pise, Pise, Italie
4. Département de génétique médicale, Maladies rares et médecine personnalisée, CHU de Montpellier, Montpellier, France
5. Department of Pediatrics, Division of Genetics and Genomic Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, Etats-Unis
6. Department of Pediatrics, Division of Genetics and Genomic Medicine, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, Etats-Unis
7. Centre de Référence Maladies Rares Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, Centre deGénétique, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
8. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic, CHU Dijon, Dijon, France
9. Clinical Genetics, AMC, Amsterdam, Pays-Bas
10. Department of Pediatrics, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas
11. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic, UFR Des Sciences de Santé, Dijon, France
12. Molecular Diagnostics Division, Pathology and Laboratory Medicine, , University of Western Ontario , London, Canada
13. Molecular Diagnostics Division, Pathology and Laboratory Medicine, University of Western Ontario, London, Canada
14. London Health Sciences Center, London Health Sciences Center, London, Canada
15. Undiagnosed Diseases Network, Harvard Medical School, Boston, Etats-Unis
16. St. Jude Children's Research Hospital, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Etats-Unis
17. Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University Hospital Tübingen, Tübingen, Allemagne
18. Molecular Diagnostics, Pathology and Laboratory Medicine, London Health Sciences Centre and St. Joseph's Health Care London, London, Canada

Mots clefs : TCF4, Syndrome malformatif sans déficience intellectuelle, variants gain de fonction

Résumé :

Les variants perte de fonction du gène *TCF4* sont responsables du syndrome de Pitt-Hopkins (PTHS), associant une déficience intellectuelle (DI), une bouche large, des traits du visage caractéristiques et une hyperventilation intermittente suivie d'apnée. Les variants faux-sens pathogènes sont principalement regroupés dans le domaine HLH C-terminal requis pour la dimérisation et la liaison à l'ADN. Des variants situés ailleurs sur la protéine peuvent être associés à une DI non syndromique légère. En utilisant le séquençage de l'exome, nous avons identifié des variants faux-sens *de novo* dans le gène *TCF4* chez trois individus qui ne présentaient pas les caractéristiques typiques du PTHS. Les variants affectent des acides aminés ultra-conservés dans ou à proximité du domaine HLH C-terminal. Ces individus présentaient des caractéristiques phénotypiques semblables associant une dysmorphie cranio-faciale, des anomalies des membres et un retard de croissance sans DI. Les principales caractéristiques faciales comprennent une forme de crâne anormale, un front large, des sourcils clairsemés, un épicanthus, des narines antéversées, une columelle courte, une micrognathie, des oreilles basses avec une malformation du pavillon de l'oreille. Tous les individus ont une obstruction du canal lacrymal. Les malformations des membres comprennent une camptodactylie des doigts et des orteils, une clinodactylie du 5e doigt, une syndactylie et une hypo/dysplasie unguéale. Chez deux individus, un retard de croissance a nécessité un traitement par hormone de croissance. L'examen neurologique et le bilan psychométrique étaient normaux. Afin d'étudier *in vivo* le rôle des variants faux-sens *de novo* de *TCF4*, nous avons étudiés deux modèles animaux : *Xenopus laevis* et *Danio rerio* (poisson zèbre). Nous avons tout d'abord confirmé la conservation du profil d'expression génique de *tcf4* dans le développement craniofacial du Xénope et du poisson zèbre. Les résultats préliminaires dans les embryons de Xénope et chez le poisson zèbre de type sauvage et dans les formes mutées de *TCF4* indiquent un effet sur le développement du cartilage. En outre, nous avons effectué également des modélisations *in silico*, une étude de méthylation de l'ADN, des études d'immunoprécipitation de la chromatine ainsi que le séquençage d'ARNm dans des échantillons dérivés de patients.

Nous rapportons une nouvelle entité phénotypique, associée à des variants gain de fonction du gène *TCF4*, distinct du PTHS, avec dysmorphie faciale et des membres, retard de croissance et absence de DI. La description d'autres individus aidera à délimiter davantage la description phénotypique. La génération de données *in silico*, *in vitro* et de modèles *in vivo* pour les variants de *TCF4* nous permettra de définir leur rôle au cours du développement et de générer une nouvelle plateforme pour les approches de criblage de médicaments.

SS080 : Nouveau phénotype cliniquement reconnaissable associé aux variants tronquants du gène FOSL2 : description d'une série internationale de 10 patients

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Auriane COSPAIN (1, 2), Guillaume JOURET (3), Blanca GENER (4), Bertrand ISIDOR (5), Carole BREWER (6), Wim WUYTS (7), Isabelle MEYTS (8, 9), Leen MOENS (8), Selket DELAFONTAINE (8), Wayne Wing Keung LAM (10), Kris VAN DEN BOGAERT (11), Anneleen BOOGAERTS (11), Emmanuel SCALAIS (12), Thomas BESNARD (5), Benjamin COGNE (5), Wilfrid CARRE (2), Christèle DUBOURG (2), Marie FAOUCHER (2), Régis BOUVET (2), Erwan DUMONTET (13), Karin TARTE (13), Ana RIVERA-BARAHONA (14), Ricardo GÓMEZ-CARMONA (14), Víctor L. RUIZ-PÉREZ (14), Pablo LAPUNZINA (15), Luis A. PÉREZ JURADO (16), Sylvie ODENT (1), Koen DEVRIENDT (17), Laurent PASQUIER (1)

1. Service de Génétique Clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
2. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes, Rennes, France
3. , Luxembourg National center of genetics, Luxembourg, Luxembourg
4. , Bilbao Health Department Osakidetza, Bilbao, Espagne
5. Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
6. Clinical Genetics Department, Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter, Royaume-Uni
7. Department of Medical Genetics, University Hospital of Antwerp, Antwerpen, Belgique
8. Laboratory for Inborn Errors of Immunity, Department of Microbiology Immunology and Transplantation, KU Leuven, Leuven, Belgique
9. Department of Pediatrics, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgique
10. , Edinburgh Western General Hospital, Edinburgh, Royaume-Uni
11. , University Hospitals Leuven, Leuven, Belgique
12. , Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg
13. Laboratoire d'Immunologie - Thérapie Cellulaire et Hématopoïèse, CHU de Rennes, Rennes, France
14. Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-Universidad Autónoma de Madrid & CIBERER, Madrid, Espagne
15. Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM)-IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma, Madrid, Espagne
16. Genetics Service, Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Universitat Pompeu Fabra and CIBERER, Barcelone, Espagne
17. Center for Human Genetics, University of Leuven, Leuven, Belgique

Mots clefs : FOSL2, aplasie du scalp, aplasia cutis congenita, dysplasie de l'émail, complexe AP1

Résumé :

Nous décrivons une cohorte de 10 patients présentant des variants tronquants dans le dernier exon du gène *FOSL2* et un phénotype similaire, grâce à une collaboration européenne.

Les patients rapportés présentent une aplasie du scalp, une dysplasie de l'émail dentaire, un trouble du neuro-développement de sévérité variable et un retard de croissance intra-utérin. Dans certains cas s'y associent une cataracte congénitale, une épilepsie et un trouble du spectre de l'autisme. Certains patients présentent des anomalies du système immunitaire à expression clinique ou biologique, impliquant la voie des lymphocytes B ou T, pour lesquelles des investigations immunitaires sont en cours. Les anomalies immunitaires ont déjà en partie été décrites chez la souris surexprimant le gène *FOSL2*.

FOSL2 est un gène membre de la famille Fos, et participe à la formation du complexe ubiquitaire AP1 impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires et dans certains processus inflammatoires.

Huit variants de novo, frameshift ou non-sens, tous dans le dernier exon du gène ont été mis en évidence par analyse d'exome. Deux sœurs partagent le même variant, faisant suspecter une mosaïque germinale.

Une analyse de l'ARNm par RT-qPCR a été réalisée afin de confirmer l'hypothèse principale d'un mécanisme d'échappement à la dégradation (NMD, Nonsense Mediated Decay) des ARNm porteurs de variations. Celle-ci met en évidence un taux égal d'ARNm mutés et sauvage chez ces patients, en faveur d'un effet dominant négatif de la protéine mutée sur le complexe AP1.

En conclusion, nous décrivons un syndrome cliniquement reconnaissable associant une aplasie du scalp, une dysplasie de l'émail dentaire et un trouble du neurodéveloppement à des variants non-sens ou frameshift dans le dernier exon du gène *FOSL2*. Des analyses complémentaires permettront de préciser les désordres immunitaires mis en évidence chez certains patients.

Pièce jointe : Abstract_assises2022_FOSL2_22.09.docx

**SS081 : Séquençage d'exome en diagnostic prénatal pour syndrome malformatif : performance identique avant et après examen
foetopathologique**

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Nicolas Bourgon (1), Mathilde Lefebvre (1), Ange-Line Bruel (1), Frédéric Tran Mau-Them (1, 2), Sébastien Moutton (3), Arthur Sorlin (3), Aurore Garde (3), Julian Delanne (3), Yannis Duffourd (1), Christophe Philippe (4, 1), Antonio Vitobello (4, 1), Laurence Faivre (3, 1), Christel Thauvin-Robinet (3, 1)

1. Equipe GAD Génétique des Anomalies du Développement, UMR 1231 Inserm, Dijon, France
2. Unité Fonctionnelle d'Innovation diagnostique des maladies rares, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
3. Centre de Génétique, Hôpital d'Enfants, , CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
4. Unité fonctionnelle d'innovation diagnostique des maladies rares, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France

Mots clefs : exome, syndrome malformatif, diagnostic prénatal, examen foetopathologique

Résumé :

Introduction : Des anomalies congénitales isolées ou multiples surviennent dans 2 à 5 % des grossesses et sont la principale cause de décès périnatal (20 à 25 %). Leur diagnostic étiologique est l'un des plus grands défis en période anténatale. En France, le bilan génétique en routine s'appuie actuellement sur le caryotype standard et l'ACPA (Analyse Chromosomique par Puce à ADN), voire l'analyse de panels de gènes ciblés. Au cours des dernières années, plusieurs études rapportent la contribution du séquençage d'exome (ES) dans le diagnostic fœtal postmortem avec un rendement global d'environ 20-30 %, plus faible que pour d'autres indications postnatales. La réalisation de tests génétiques prénataux permet aux parents d'obtenir des informations supplémentaires sur la maladie et le pronostic, et peut influencer l'issue de la grossesse. Cependant, la mise en œuvre d'ES en pratique clinique au cours de la grossesse pourrait être limitée par plusieurs éléments, notamment l'interprétation des données d'ES basée sur un phénotype fœtal « partiel », en l'absence des données autopsiques. Cette étude a pour objectif de comparer, à partir d'une même cohorte fœtale de syndromes polymalformatifs, les performances de l'ES en cours de grossesse, analysé uniquement sur les données anténatales, et de l'ES analysé avec les informations issues de l'examen foetopathologique.

Méthode : Nous avons conduit une étude rétrospective sur les données de l'étude FOETEX (cohorte de 95 fœtus avec syndrome malformatif et ACPA normale, étudiés par ES après examen foetopathologique). Nous avons ré-analysé, en aveugle, les données d'ES des 95 fœtus en utilisant uniquement les données phénotypiques prénatales. Nous avons également évalué son utilité clinique et son impact sur la prise en charge périnatale.

Résultats : Le diagnostic génétique a été retrouvé chez 24 fœtus, avec une concordance étiologique de 100% entre l'ES analysé en utilisant uniquement les données phénotypiques prénatales et l'ES analysé après examen foetopathologique, aussi bien en solo qu'en trio. L'intégration des données d'ES aurait modifié certains éléments du pronostic fœtal dans 14/24 cas (58%). Le lieu de naissance et la prise en charge périnatale elle-même auraient été modifiés chez 4/24 fœtus (16%).

Conclusion : Malgré des données phénotypiques limitées, l'ES s'avère un outil très performant en diagnostic prénatal, qui permet d'améliorer l'évaluation du pronostic fœtal, le conseil génétique et d'aboutir à une médecine fœtale personnalisée. Même si l'examen foetopathologique n'a pas permis de modifier le taux diagnostique, il peut s'avérer utile pour optimiser le phénotypage réverse.

SS082 : Les variations dominantes du gène *ITSN1* causent des troubles du neurodéveloppement avec troubles du spectre autistique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ange-Line Bruel (1, 2), Antonio Vitobello (1, 3), Thiffault Isabelle (4), Linda Manwaring (5), Marcia Willing (5), Pankaj Agrawal (6), Allan Bayat (7), Thomas Kitzler (8), Catherine Browstein (6), Casie Genetti (9), Joseph Gonzalez-Heydrich (10), Parul Jayakar (11), Jacob Zyskind (12), Zehua Zhu (13), Clemence Vachet (13), Gena Wilson (14), Brianna Pruniski (14), Anne-Marie Goyette (15), Yannis Duffourd (16, 3), Christel Thauvin-Robinet (1, 17), Laurence Faivre (1, 17)

1. FHU-TRANSLAD, INSERM UMR1231, Équipe GAD, Université Bourgogne-Franche Comté/CHU Dijon, Dijon, France
2. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
3. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
4. Center for Pediatric Genomic Medicine, Children's Mercy Hospital, Kansas City, Etats-Unis
5. Department of Pediatrics, Division of Genetics and Genomic Medicine, Washington University School of Medicine, St Louis, Etats-Unis
6. Divisions of Newborn Medicine, Genetics and Genomics, The Manton Center for Orphan Disease Research, Boston Children's Hospital, Boston, Etats-Unis
7. Department of Genetics and Precision Medicine, Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Danemark
8. Division of Medical Genetics, Department of Medicine, McGill University Health Centre, Montreal, Canada
9. Divisions of Genetics and Genomics, Department of Pediatrics, The Manton Center for Orphan Disease Research, Boston Children's Hospital, Boston, Etats-Unis
10. Department of Psychiatry, Boston Children's Hospital, Boston, Etats-Unis
11. Division of Genetics and Metabolism, Nicklaus Children's Hospital, Miami, Etats-Unis
12. GeneDX, GeneDX, Gaithersburg, Etats-Unis
13. Service de néphrologie pédiatrique, CHU Besançon, Besançon, France
14. Division of Genetics and Metabolism, Phoenix Children's Medical Group, Phoenix, Etats-Unis
15. FRCPC, Developmental Pediatrician, Montreal Children's Hospital, Montreal, Canada
16. FHU-TRANSLAD, Équipe EA42271 GAD, Université Bourgogne-Franche Comté/CHU Dijon, Dijon, France
17. Centre de Référence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, centre de génétique, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : *ITSN1*, TSA

Résumé :

Le gène *ITSN1* code pour une protéine impliquée dans le développement cérébral et plus particulièrement dans le développement des dendrites, dans la migration neuronale, la plasticité cérébrale, et le recyclage des vésicules synaptiques. Plus récemment un rôle dans la mémoire et l'apprentissage a été associé au gène *ITSN1*. Dans cette étude, nous décrivons des variations faux-sens et tronquantes *de novo* ou hérités du gène *ITSN1* impliqués dans les troubles du neurodéveloppement chez 8 patients. Une review de la littérature scientifique identifie également 4 patients additionnels issus de projet de méta-analyses.

Au total, nous avons mis en évidence 3/12 variations faux-sens dans le gène *ITSN1* sans effet prédit sur l'épissage. Ces faux-sens sont localisés en C-terminal dans une région particulièrement contrainte aux faux-sens. Les scores de prédiction sont en faveur du caractère pathogène de ces variations et la base de données GnomAD rapporte une faible tolérance aux faux-sens pour ce gène (misZ-score=3.61). D'autre part, 9/12 variations à l'origine de l'apparition d'un codon stop prématuré ont été identifiées. Ces variations tronquantes sont localisées dans la première moitié du gène. Comme pour les faux-sens, *ITSN1* semble également intolérant à la perte de fonction avec une pLI (probability of loss-of-function intolerance) égale à 1.

L'ensemble des patients présentent des troubles neurologiques incluant la déficience intellectuelle ou le retard global de développement (8/8) et des troubles du spectre autistique (10/11). Une épilepsie est notée chez 2/8 patients. Tous les patients présentent également un retard de langage et/ou des troubles du langage (8/8), dont 3 ont présenté une régression à des âges différents. La majorité des patients montrent des troubles sévères du comportement ou psychiatriques. Très peu voir pas d'éléments dysmorphiques ont été observés dans la cohorte.

Avec cette étude, nous suggérons que le gène *ITSN1* est impliqué dans les troubles du spectre autistique associés à d'autres troubles de neurodéveloppement de sévérité variable, confirmant l'hypothèse que *ITSN1* joue un rôle important dans le développement cérébral.

Pièce jointe : 2022_assises_Bruel_ITSN1.docx

SS083 : L'étude PARIS : une ressource pour identifier des sous-groupes de personnes autistes en intégrant des données cliniques, d'imagerie cérébrale/EEG et génétiques

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Claire Leblond (1), Freddy Cliquet (1), Aline Vitrac (1), Alexandre Mathieu (1), Simon Malesys (1), Thomas Rolland (1), Aline Lefebvre (1), Guillaume Dumas (1), Clara Moreau (1), Anita Beggiato (2), Nicolas Traut (1), Roberto Toro (1), Nathalie Lemiere (1), Anna Maruani (2), Frederique Amsellem (2), Anne Boland (3), Jean-François Deleuze (3), Marion Leboyer (4), Richard Delorme (2), Thomas Bourgeron (5)

1. Neurosciences, Institut Pasteur, PARIS, France
2. Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, APHP - Robert-Debré, PARIS, France
3. , CNRGH, PARIS, France
4. , APHP - Henri Mondor, PARIS, France
5. Neurosciences, Institut Pasteur, Paris, France

Mots clefs : Autisme, Séquençage de génome entier, EEG, Imagerie, clustering de patients, phénotypes approfondis

Résumé :

L'autisme se caractérise par des déficits d'interaction sociale, des intérêts restreints et des stéréotypies. L'observation des individus avec autisme montre une grande hétérogénéité clinique et un large spectre de sévérité. Pour mieux appréhender cette hétérogénéité, notre équipe multidisciplinaire composée de cliniciens, de psychologues, de neuroscientifiques et de généticiens a collecté et analysé un vaste ensemble de données cliniques, cérébrales et génétiques sur un large groupe de patients autistes collectés par le biais de la cohorte PARIS. Cette ressource peut être utilisée pour identifier de nouvelles voies et mécanismes génétiques de l'autisme, mais aussi pour développer une nouvelle classification des patients autistes présentant des phénotypes et/ou des mutations causales similaires.

La cohorte PARIS est constituée d'une sous-cohorte de 1818 individus avec des données phénotypiques fines incluant 370 témoins et 438 familles avec autisme. Un génotypage haut-débit par puce à ADN et un séquençage de génome entier Illumina a été réalisé pour 1367 individus de la cohorte PARIS (177 témoins et 362 familles avec autisme). Au niveau clinique, des échelles et des algorithmes standardisés ont été utilisés pour mesurer l'autisme, le quotient intellectuel, les troubles obsessionnels compulsifs etc... Au niveau cérébral, nous avons collecté des données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) (n=380) et d'électroencéphalographie (EEG) (n=160). Les données d'imagerie comprennent des données d'IRM anatomiques et fonctionnelles. Notre protocole EEG comprend des états de repos et des tâches classiques pour l'activité induite.

A partir des données de séquençages, nous avons déjà identifié 574 mutations *de novo* chez 208 familles. Des variations altérant des gènes associés aux troubles du neurodéveloppement seront présentées. Les analyses de variations rares héritées (tests de « burden ») et la contribution des variations communes (notamment le calcul des scores polygéniques) sont en cours d'analyse et compléteront le « profiling » des familles avec autisme. A partir des profils génétiques, EEG et IRM, un « clustering » des patients et des corrélations génotypes phénotypes seront réalisées.

Il est nécessaire que la recherche sur des traits complexes tels que l'autisme ait accès à un vaste ensemble de données avec des profils cliniques, cérébraux et génétiques approfondis. L'étude PARIS a évolué pour s'aligner sur d'autres projets tels que EU-AIMS/AIMS2-trials, la collection Simons Simplex, les projets SPARK et MSSNG. Ces projets collaboratifs doivent être étendus à des projets supplémentaires axés sur les troubles neurodéveloppementaux (un phénotype plus large) tels que l'épilepsie, la déficience intellectuelle afin d'identifier les facteurs communs et spécifiques associés à ces conditions complexes.

SS084 : DCT, un nouveau gène d'albinisme permettant d'appréhender la composante développementale de la pathologie rétinienne

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sophie Javerzat (1), Angèle Tingaud-Sequeira (1), Ivet Gazova (2), Vincent Michaud (3), Eulalie Lasseaux (4), Perrine Pennamen (4), Matthieu Robert (5), Benoît Pinson (6), Etienne Gontier (7), Antoine Loquet (8), Ian J. Jackson (2), Benoît Arveiler (3)

1. Maladies Rares Génétique Métabolisme, INSERM1211 / Université Bordeaux, Bordeaux, France
2. Human Genetics Unit, MRC, Edinburg, Royaume-Uni
3. Maladies Rares Génétique Métabolisme, INSERM1211 / Université Bordeaux / CHU Bordeaux, Bordeaux, France
4. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
5. Ophtalmologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
6. IBGC, UMR 5095 CNRS/Université de Bordeaux, Bordeaux, France
7. Bordeaux Imaging Center, University Bordeaux, Bordeaux, France
8. IECB, CBMN UMR5248 / University Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : albinisme, DCT, dopachrome tautomérase, rétine, épithélium pigmentaire de la rétine, modèle murin

Résumé :

L'albinisme est la plus fréquente des hypopigmentations généralisées héréditaires, avec une prévalence d'environ 1/17000. Au contraire du phénotype cutané-phanérien, l'atteinte ophtalmologique est systématique avec des caractéristiques majeures typiques : hypopigmentation rétinienne et irienne, hypoplasie fovéolaire, décussation des fibres ipsilatérales du nerf optique, nystagmus et strabisme, concourant chez la majorité des patients à un handicap visuel sévère.

Nous avons récemment identifié un nouveau gène d'albinisme oculo-cutané chez deux patients diagnostiqués sur des critères essentiellement ophtalmologiques. Il s'agit du gène *DCT/TYRP2*. Il définit le 8^{ème} type d'albinisme oculo-cutané que nous avons nommé OCA8 (Pennamen et al. 2021*). *DCT/TYRP2* code pour une dopachrome tautomérase homologue de la tyrosinase et agit en aval de cette dernière sur la voie de mélanogénèse.

Nous avons créé des lignées de souris modèles pour OCA8 chez lesquelles nous observons une hypopigmentation significative et spécifique de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) au cours de l'embryogenèse et chez l'adulte.

La lignée *Dct^{-/-}* nous permet d'aborder la question majeure du lien moléculaire entre hypopigmentation de l'EPR et anomalies développementales de la rétine : comment la neurogenèse rétinienne est-elle régulée par l'EPR ? La L-DOPA est-elle le ou l'un des facteurs limitants chez les individus atteints d'albinisme ? La réponse à cette question est attendue dans une perspective de traitement. En effet, la L-DOPA est la molécule pressentie à ce jour pour thérapie périnatale des nouveaux-nés atteints d'albinisme quel que soit le type. Or, dans le cas d'OCA8, il est probable que la production de L-DOPA ne soit pas affectée, DCT agissant en aval de la L-DOPA sur la voie de biosynthèse des pigments. Quels sont les régulateurs spécifiquement impliqués dans la distribution des cônes et des bâtonnets, la maturation de la fovéa et la projection des nerfs optiques, qui seraient dès lors responsables des anomalies rétinienne communes à l'ensemble des patients atteints d'albinisme ?

La caractérisation phénotypique de la lignée *Dct^{-/-}* implique plusieurs approches méthodologiques: dosage des intermédiaires dont la L-DOPA, par HPLC ou par SSNMR (solid-state nuclear magnetic resonance), immunocytochimie sur EPR monté à plat, SBF-SEM (Serial block-face scanning electron microscopy), marquage des trajets des nerfs optiques. L'interprétation des résultats est réalisée en comparaison avec la lignée de référence C57BL/6J ainsi qu'une lignée *Tyr^{-/-}*. Les premiers résultats mettent en évidence des différences de phénotypes développementaux entre *Dct^{-/-}* et *Tyr^{-/-}*. La dissection fine de ces mécanismes doit, d'une part contribuer à la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques, et, d'autre part nous permettre de mieux comprendre certains des mécanismes de neurogenèse qui contribuent à la différenciation d'une rétine fonctionnelle.

* <http://doi.org/10.1038/s41436-020-00997-8>

SS085 : Développement d'un score d'instabilité génomique de tumeurs ovariennes à partir d'un panel restreint de gènes.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Raphaël Leman (1, 2), Nicolas Goardon (1, 2), Etienne Muller (1, 2), Imene Chentli (1), Aurore Tranchant (1), Laurent Castera (1, 2), Alain Morel (3), Florence Coulet (4), Dominique Vaur (1, 2)

1. Laboratoire de Biologie et Génétique du Cancer, Centre François Baclesse, CAEN, France
2. Inserm U1245 Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine, Normandie Univ, UNICAEN, CAEN, France
3. CRCINA, INSERM, Université de Nantes, Université d'Angers, LabEx IGO, Institut de Cancérologie de l'Ouest - Paul Papin, Angers, France
4. Département de Génétique, UF d'Onco-Angiogénétique et Génomique des tumeurs solides, APHP, Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : olaparib, ovaire, génomique instabilité

Résumé :

Les cancers sévères de haut grade de l'ovaire présentant un système de réparation de l'ADN par recombinaison homologue déficient (HRD) sont sensibles à l'association de bévacizumab et olaparib, un inhibiteur de PARP, en traitement de maintenance. Le statut HRD est identifiable grâce aux cicatrices mutationnelles présentes dans le génome tumoral. Cependant, à ce jour, seule la méthode mise au point par la société commerciale *Myriad Genetics* (MG) a été cliniquement validée pour identifier le statut HRD. Aussi, nous avons développé une méthode compatible avec l'activité de routine d'un laboratoire de biologie moléculaire pour identifier ce statut HRD. Notre méthode repose sur le calcul d'un score basé sur le nombre de ces cicatrices, à savoir les cassures chromosomiques, les duplications et délétions génomiques et le déséquilibre allélique des polymorphismes. Les données de séquençage à haut débit d'un panel restreint de 127 gènes sont utilisées pour le calcul de ce score. Actuellement, nous disposons de 95 tumeurs ovariennes pour lesquelles le statut HRD a préalablement été déterminé par MG. Notre score a obtenu une concordance de 87.37 % par rapport au statut établi par MG avec une sensibilité de 97.56 %, et un seul faux négatif pour 41 tumeurs HRD. Parmi les 95 tumeurs, 16 tumeurs ont été séquençées par un autre laboratoire avec le même panel de gènes et notre score a obtenu une concordance de 93.75 % avec le statut HRD établi par MG. En conclusion notre score a montré une corrélation significative avec les données de MG, confirmée sur des données issues de différentes plateformes. Ainsi, notre méthode est suffisamment robuste pour pouvoir être déployée dans d'autres laboratoires de biologie moléculaire.

Pièce jointe : abstract_GIS_Assise_2022[1].pdf

SS086 : Projet CHEWIE: Evaluation d'une stratégie d'analyse de biomarqueurs sur biopsies liquides par NGS dans des rhabdomyosarcomes pédiatriques.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Stelly BALLET (1), Marie-Sophie MERLIN (2, 3), Victor RENAULT (4), Camille BENOIST (5), Eleonore FROUIN (4), Gudrun SCHLEIERMACHER (6, 7), Olivier DELATTRE (2, 8), Daniel ORBACH (3), Gaelle PIERRON (1)

1. Unité de Génétique Somatique, Institut Curie, PARIS, France
2. Unité de Génétique Somatique, INSTITUT CURIE, PARIS, France
3. Pédiatrie, INSTITUT CURIE, PARIS, France
4. Bio-Informatique Clinique, INSTITUT CURIE, PARIS, France
5. Bio-informatique clinique, Institut Curie, PARIS, France
6. SIRIC-Recherche Translationnelle, Institut Curie, PARIS, France
7. Oncologie Pédiatrique, Institut Curie, PARIS, France
8. U830, INSTITUT CURIE, PARIS, France

Mots clefs : NGS, rhabdomyosarcome, biopsie liquide, WES, RNAseq, panel, CHEWIE, pédiatrie, médecine de précision, ADN tumoral circulant

Résumé :

Au cours des dernières années, la médecine de précision en oncologie pédiatrique n'a eu de cesse de se développer au travers de plusieurs essais cliniques comme MAPPYACTS. Aujourd'hui, les nouvelles technologies de génomique telles que le séquençage haut débit permettent en effet d'établir les profils génomiques et transcriptomiques intégrés de haute résolution de chaque tumeur et ainsi d'identifier des marqueurs moléculaires ciblables permettant d'adapter la stratégie thérapeutique.

Le projet CHEWIE s'intéresse plus particulièrement aux rhabdomyosarcomes (RMS) pédiatriques, sarcomes des tissus mous les plus fréquents chez les enfants et les jeunes adultes. Deux sous types majoritaires se distinguent, le sous type embryonnaire, au pronostic favorable ou intermédiaire, et le sous type alvéolaire dont le pronostic est plus sombre, et se caractérisant entre autres par la présence d'un transcrit de fusion. Le taux de survie de certaines de ces tumeurs réfractaires ou métastatiques est inférieur à 50% après les traitements conventionnels.

Afin de suivre l'évolution du profil moléculaire de ces RMS entre le diagnostic et la rechute, la carte d'identité moléculaire de 28 couples de tumeurs a été réalisée par l'analyse intégrée de leur exome (WES) et transcriptome (RNAseq). L'ADN circulant (ctDNA) issu de biopsies liquides avant, pendant, et après traitement, a été étudié par shallow sequencing (génomique faible couverture) et par séquençage à haute profondeur d'un panel NGS dédié. Ce panel cible la fusion des gènes *PAX3* et *FOXO1* ainsi que les mutations (SNVs : Single Nucleotide Variant) des gènes les plus souvent impliqués dans le développement de ces tumeurs.

L'analyse globale de la série a permis d'identifier des altérations fréquentes dans les RMS (*TP53*, *BCOR*, *NF1*). Certaines sont spécifiques du sous-groupe alvéolaire comme la fusion *PAX3-FOXO1* et l'amplification focale des oncogènes *CDK4* et *MYCN* et d'autres du sous-groupe embryonnaire comme les oncogènes de la voie RAS (*NRAS*, *KRAS*, *HRAS*).

Selon les patients, l'évolution reste très hétérogène entre le diagnostic et la rechute.

Les ctDNA de 17 patients ont pu être analysés par :

- Shallow sequencing : établissement des profils CNV (variation du nombre de copie) et la détection de fusion lorsqu'elle était présente.
- Panel Chewie : mise en évidence des SNVs et fusion.

Les résultats sont en cours de traitement afin de mettre en évidence des altérations moléculaires (fusion ou SNVs) qui serviront de biomarqueurs de suivi et/ou prédictif de la rechute.

Les premiers résultats de cette étude preuve de concept associant ces deux techniques sur des biopsies liquides, sont prometteurs. L'utilisation de ces prélèvements sanguins en routine pourrait faire évoluer les pratiques et la prise en charge de nos petits patients, d'autant s'ils permettent l'identification de cibles thérapeutiques.

SS087 : Implication de la biopsie liquide dans la découverte incidente d'anomalie constitutionnelle associée à la prédisposition au cancer

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alice CHABERT (1), Hela sassi (1), Damien Vasseur (1), Nathalie Auger (1), Ludovic Lacroix (1), Olivier Caron (2), Veronica GOLDBARG (2), Antoine Italiano (2, 3), Etienne ROULEAU (1)

1. Service de Génétique des tumeurs, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
2. Département de médecine oncologique, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
3. Unité d'essais cliniques de phase précoce, Institut Bergonié, Bordeaux, France

Mots clefs : Biopsie liquide ; Données incidentes ; mutation constitutionnelle

Résumé :

INTRODUCTION : Un nombre croissant de biopsies liquides sont réalisées en oncologie car elles se révèlent moins invasives, moins douloureuses et plus facile à mettre en œuvre que les biopsies tissulaires. Elles permettent d'étudier l'ADN tumoral circulant et apportent une aide à la fois diagnostique et thérapeutique en offrant une meilleure vision de l'hétérogénéité tumorale et un suivi de la maladie, notamment la détection précoce des rechutes ou des résistances. Les techniques utilisent de plus en plus des panels de gènes en NGS. Cette extension des analyses NGS entraînent inévitablement la découverte de variants constitutionnels. L'objectif de cette étude est, dans un premier temps, d'évaluer la proportion de mutation potentiellement constitutionnelles identifiées chez 801 patients avec un cancer métastatique avancé ayant bénéficiés d'une biopsie liquide pour analyse tumorale sur le panel FoundationOne Liquid CDx® (Roche) entre mai et août 2021 dans le cadre des protocoles de médecine personnalisée de Gustave Roussy. Parmi les de 324 gènes analysés par ce panel, nous avons étudiés les mutations potentiellement constitutionnelles dans 26 gènes reconnus d'intérêt clinique majeur (ESMO 2019). Les critères d'inclusions comprenaient les fréquences alléliques des variants identifiés et/ou âge au diagnostic.

RESULTAT : L'ADN circulant a été étudié chez des patients avec 43 types de tumeurs différentes dont le poumon (20,6%), la prostate (14,7%), le sein (10%) et le côlon (7%). Une anomalie potentiellement constitutionnelle, sur les critères définis, a été identifiée chez 45 patients soit 1 cas sur 18. Pour 20 patients, le variant était déjà connu. Les 25 autres patients ont été orientés vers une consultation d'oncogénétique pour confirmer le caractère constitutionnel du variant et déterminer la prise en charge selon son actionnabilité. De plus, pour 12 patients, aucun lien n'est établi à ce jour entre cette découverte et la pathologie prise en charge.

DISCUSSION / CONCLUSION : Cette étude a donc permis de montrer que l'analyse sur ADN circulant en panel élargi entraînaient la détection de variant constitutionnel dans plus de 5% des cas. Nous avons restreint, dans un premier temps, notre analyse aux 26 gènes recommandés par l'ESMO en 2019, à l'exception du gène *BRIP1*, exclu en raison de l'absence de recommandation du groupe Génétique et Cancer (GGC) actuellement. Cette étude d'impact sera étendue à d'autres gènes actionnables comme *CDH1*, *MEN1*, *CDKN2A*, *PTEN* ou *POLD1*. Enfin, la diffusion de l'ADN circulant pose plusieurs questions: comment articuler cette approche avec la démarche habituelle d'évaluation de prédisposition au cancer, quelles sont les contraintes légales en termes d'information et de consentement, quels sont les gènes nécessitant une orientation en consultation de génétique, et quelle est la pertinence d'un criblage négatif sur l'ADN circulant.

Pièce jointe : Biopsie liquide abstract 02102021.docx

x27614 : The Treatabolome flags treatable genes and variants: an emerging concept.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Atalaia Antonio (1), Rachel Thompson (2), Leslie Matalonga (3), Carles Hernandez-Ferrer (4), Alberto Corvo (3), Leigh Carmody (5), Birte Zurek (6), Rabah Ben Yaou (7), Rita Horvath (8), Olaf Riess (9), Annachiara De Sandre-Giovanolli (10), Alfons Macaya (11), Angela Lochmuller (12), Bertrand Fontaine (13), Carola Reinhard (14), Concetta Altamura (15), Corinne Vigouroux (16), David Gómez-Andrés (17), Davide Piscia (4), Gulcin Gumus (18), Jean-François Desaphy (15), Katja Lohmann (19), Karim Wahbi (20), Laura Over (19), Matthew J Jennings (21), Matthias Synofzik (22), Norbert Brüggemann (19), Patrick Chinnery (23), Savine Vicart (24), Steven Laurie (4), Teresinha Evangelista (25), Virginie Bros-Facer (26), Peter Robinson (5), Hans Lochmuller (27, 28), Sergi Beltran (4), Gisèle Bonne (29)

1. INSERM U974-Institut de Myologie-Sorbonne Université, INSERM, Paris, France
2. Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Canada, Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Canada, Ottawa, Canada
3. CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation (CRG), Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Spain, Barcelona, Espagne
4. CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation (CRG), Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Spain,, Barcelona, Espagne
5. The Jackson Laboratory For Genomic Medicine, Farmington, CT 06032, USA, Farmington, Etats-Unis
6. Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tuebingen, Germany, Tuebingen, Allemagne
7. Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, F-75013 Paris, France, Paris, France
8. Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge School of Clinical Medicine,, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, UK, Cambridge, Royaume-Uni
9. Institute of Medical Genetics and Applied Genomics,, University of Tuebingen, Tuebingen, Allemagne
10. Children's Hospital la Timone,, Aix Marseille University, Marseille Medical Genetics, Marseille, France
11. Paediatric Neurology,, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Espagne
12. GKT School of Medical Education,, King's College London,, London, Royaume-Uni
13. Sorbonne Université, Inserm, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Centre de Recherche en Myologie-U974, Institut de Myologie, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière,, Paris, France
14. Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tuebingen, Tuebingen, Allemagne
15. Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, School of Medicine, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italie
16. AP-HP Sainte-Antoine Hospital, PRISIS, Departments of Molecular Biology and Genetics and of Endocrinology, Sorbonne Université, Inserm, Saint-Antoine Research Center,, Paris, France
17. Paediatric Neurology,, Vall d'Hebron University Hospital,, Barcelona, Espagne
18. EUORDIS, Rare Diseases Europe,, Paris, France
19. Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Lübeck, Allemagne
20. APHP, Hôpital Cochin, Cardiology Department, FILNEMUS, Centre de Référence de Pathologie Neuromusculaire Nord/Est/Ile de France, Université de Paris, Paris, France
21. Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge School of Clinical Medicine,, University of Cambridge, Cambridge, Royaume-Uni
22. Department of Neurodegenerative Diseases, Hertie - Institute for Clinical Brain Research and Center of Neurology , University of Tuebingen, Germany, Tuebingen, Allemagne
23. Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge School of Clinical Medicine,, MRC Mitochondrial Biology Unit, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, Royaume-Uni
24. Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, Reference centre in neuromuscular channelopathies, Paris, France
25. Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie, Sorbonne Université, AP-HP, INSERM,, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, GHU Pitié-Salpêtrière,, Paris, France
26. EURORDIS, Rare Diseases Europe,, Paris, France
27. Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Canada, CHEO, Ottawa, Canada
28. Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center, , Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany , Freiburg, Allemagne
29. INSERM U974-Institut de Myologie-Sorbonne Université, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France

Mots clefs : rare diseases, treatment, gene-specific treatment, variant-specific treatment, systematic literature reviews

Résumé :

Although next-sequencing (NGS) has drastically improved diagnosis for patients with rare diseases, access to knowledge of existing effective treatments is still sparse and often unclear.

To alert the treating geneticists or clinicians about patients with treatable conditions at the time of reviewing NGS results, the Treatabolome, a computer-readable and interoperable knowledgebase linking treatable variants with the evidence for the treatment, has been set up.

The Treatabolome was conceived to enhance the visibility of existing treatments for non-specialists and avoid delays to treatment initiation. The idea is to have the therapeutic information for each gene and variant-specific treatment in an online freely-available database and make it interoperable with clinical decision and diagnosis support tools (e.g., RD-Connect Platform), allowing that information to be provided simultaneously with the diagnosis.

The methodology to accrue the Treatabolome database's content is to conduct systematic literature reviews (SLR) and generate uploadable FAIR datasets. Following published methodology paper's directives, datasets have been produced via SLR led by disease experts for Congenital Myasthenic Syndromes, Muscle Channelopathies, Hereditary Peripheral Neuropathies, Laminopathies, Genetic Parkinson Disease and Leigh's Disease and in the pipeline are datasets for Early-Onset Ataxias and Genetic Epilepsies. TheTreatabolome platform will be presented, including its main functionalities and interoperability features.

This project is part of Solve RD (solve-rd.eu), initiated with 4 European Reference Networks (ERNs) (Euro-NMD - rare neuromuscular diseases, RND - rare neurological diseases, ITHACA - rare congenital malformation and syndromes with intellectual and other neurodevelopmental disorders and GENTURIS - rare genetic tumour risk syndromes). Still, we now want to expand the concept to the remaining 24 ERNs, make it available outside of the European space, and enrich it with additional SLR and corresponding datasets for other rare disease conditions, particularly neuromuscular disorders.

x27682 : L'asthéo-teratozoospermie - une probable ciliopathie liée au gène CDC14A et son interactome

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nouha Abdelmoula Bouayed (1), Walid Smaoui (2), Balkiss Abdelmoula (2), Kays Chaker (2)

1. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research , Sfax, Tunisie
2. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research, Sfax, Tunisie

Mots clefs : CDC14A, ciliopathie, infertilité masculine, asthénospermie

Résumé :

Introduction et objectifs : Les anomalies chromosomiques de nombre et de structure conduisent généralement à des altérations de la spermatogenèse notamment de la numération des spermatozoïdes. Nous rapportons ici une translocation équilibrée familiale tunisienne impliquant 1p21 et 18q12, diagnostiquée chez deux hommes infertiles apparentés qui ont consulté pour des échecs successifs de reproduction médicalement assistée.

Matériel et Méthodes : Deux hommes infertiles nous ont été adressés pour une évaluation cytogénétique et moléculaire devant une asthénotératospermie associée à des échecs multiples d'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes.

Résultats : Le premier patient était un homme tunisien de 39 ans qui se plaignait d'une infertilité de 15 mois avec une cryptorchidie droite traitée à 12 ans. Au niveau du spermogramme, il y avait une mobilité et une morphologie anormales des spermatozoïdes avec conservation d'un nombre normal de spermatozoïdes. Plusieurs tentatives infructueuses d'AMP avec et sans diagnostic préimplantatoire ont été rapportées. Le caryotype a révélé une translocation réciproque (1;18)(p21;q12) dont l'origine maternelle a été confirmée. Dans les antécédents familiaux, de nombreux cas d'infertilités masculines et féminines ont été rapportés, de même que des malformations congénitales et une mortalité importante dans la descendance. Le deuxième patient était un homme de 39 ans de la même famille qui a consulté pour une infertilité primaire de 5 ans avec une asthéo-zoospermie sévère et un nombre normal de spermatozoïdes. Il a bénéficié de trois tentatives infructueuses d'ICSI classique.

Conclusion : Des mutations dans le gène CDC14A (Cell Division-Cycle 14A - 1p21), qui code pour une protéine tyrosine phosphatase à double spécificité conservée, ont été identifiées comme une cause de la perte auditive autosomique récessive non syndromique et du syndrome d'infertilité masculine avec déficience auditive en raison d'une kinocil défectueux. CDC14A est impliquée dans la régulation de la longueur du cil primaire en modulant la nucléation de l'actine centrosomale. Récemment, grâce à une étude d'hommes sourds infertiles iraniens qui se sont révélés porteurs de mutations homozygotes de perte de fonction dans l'exon 11 de CDC14A, il a été proposé que le transcrit NM_033313.2 seul était suffisant pour induire une fertilité masculine, mais pas pour une fonction auditive correcte. A travers nos deux patients et cette translocation 1 ;18 ayant la particularité d'être associée à une asthéo-zoospermie, nous suggérons que le point de cassure au niveau du chromosome 1 pourrait être responsable d'une altération du gène CDC14A qui est un gène critique impliqué dans la ciliogenèse. Cette atteinte génique serait responsable aussi des malformations fœtales et mortalités néonatales. Nous recommandons ainsi de considérer le CDC14A ainsi que sa voie de signalisation comme gènes candidats de l'infertilité masculine associée à l'asthénozoospermie.

Pièce jointe : L'asthéo-teratozoospermie - une probable ciliopathie liée au gène CDC14A et son interactome .docx

**x27683 : Traitement par rapamycine d'une malformation veineuse intra articulaire et hémarthrose avec un variant somatique
TEK**

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Salma Adham (1), Nicole Revencu (2), Sandrine Mestre-Godin (1), Monira Nou Howaldt (1), Hélène Vernhet Kovacsik (3), Isabelle Quéré (1)

1. Médecine vasculaire, CHU Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France
2. Centre de génétique humaine UCL, Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles, Belgique
3. Imagerie, CHU Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France

Mots clefs : génétique, malformation veineuse, rapamycine

Résumé :

Les malformations veineuses (MV) sont les anomalies vasculaires les plus courantes, entraînant un recours important dans les centres spécialisés. Elles sont associées à des variants somatiques de TEK, gène du récepteur endothélial tyrosine-kinase TIE2. Le traitement des MV intra-articulaires est basé sur la résection chirurgicale et/ou la sclérothérapie et peut se révéler difficile en raison de la taille ou de la localisation de certaines lésions, ou inefficace avec récurrence. Chez ces patients, des thérapies moléculaires ciblées pourraient être une alternative après identification de variants génétiques pathogènes. Nous décrivons ici le cas d'une patiente avec hémarthrose secondaire à une MV chez qui un variant somatique TEK a été identifié.

Une femme de 26 ans a été adressée pour évaluation d'un syndrome de Klippel-Trenaunay. L'examen clinique retrouvait une hypotrophie du membre inférieur droit avec atrophie des tissus cutanés et graisseux et amyotrophie de cuisse confirmés à l'IRM et au scanner. Il y avait aussi une dysplasie veineuse et une malformation capillaire homolatérales. Elle rapportait des événements de thromboses veineuses profondes et superficielles nécessitant un traitement anticoagulant. Elle avait aussi eu une épiphysiodèse du membre inférieur gauche à 13 ans pour corriger l'asymétrie des membres inférieurs. Le diagnostic moléculaire a mis en évidence un variant somatique pathogène de TEK c.2740C > T, p.Leu914Phe, décrit par Limaye *et al.* La plainte principale de la patiente était une douleur du mollet droit. L'IRM montrait de multiples dilatations veineuses infiltrant les tissus sous-cutanés et musculaires du membre inférieur droit, sans fistule artério-veineuse, et une MV intra-articulaire du genou droit. Une hémarthrose responsable de la douleur a ainsi été suspectée et l'anticoagulation par AVK a été remplacée par une thromboprophylaxie par HBPM. Une récurrence d'embolie pulmonaire a toutefois nécessité la réintroduction des AVK. Après une rupture de suivi de 8 ans, la patiente a consulté pour 6 épisodes d'hémarthrose en 18 mois avec une chondropathie dégénérative à l'IRM secondaire aux hémarthroses. La rapamycine a été introduite pour arrêter les saignements, avec une bonne tolérance. Après 6 mois de traitement (2mg/jour, sirolémie 4.6ng/mL) elle ne décrivait plus d'épisode douloureux. Le bénéfice de la rapamycine est toujours présent 2 ans après sans changement de posologie.

La rapamycine, en traitement de première intention, s'est avérée efficace pour obtenir un contrôle rapide des saignements intra-articulaires chez cette patiente avec un variant somatique TEK. Les thérapies moléculaires ciblées devraient être discutées en première intention chez les patients avec des MV inaccessibles au traitement conventionnels et un variant génétique pathogène causal. En cas de MV intra-articulaire, cette indication en prévention des chondropathies secondaires aux hémarthroses mériterait d'être étudiée dans une étude plus large.

x27685 : Le pseudo-syndrome de Bartter-Gitelman associé aux canalopathies CFTR

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nouha Abdelmoula Bouayed (1), Sonda Kammoun (2), Balkiss Abdelmoula (2), Samir Aloulou (3), Kays Chaker (2), Fatma Abid (4), Mustapha Ben Aziza (2), Amir Karra (2)

1. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research , Sfax, Tunisie
2. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research, Sfax, Tunisie
3. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research, Gabes, Tunisie
4. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research, Mahdia, Tunisie

Mots clefs : CFTR, F508del, N1303K, Nord Afrique, Pseudo-Bartter

Résumé :

Introduction et objectifs

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive parmi les plus fréquentes dans les populations européennes, alors qu'elle est très rare dans les populations africaines et asiatiques. Elle est caractérisée par des mutations du gène CFTR entraînant une altération de la fonction du canal ionique perméable au chlore dans divers épithéliums. Dans cette canalopathie, plus de 2000 mutations ont été identifiées et ont été regroupées en six types. Les mutations c.1521_1523delCTT (F508del) et c.3909C > G (N1303K) sont parmi les plus fréquemment rapportées en Afrique et dans les pays méditerranéens. La délétion F508 et la mutation N1303K sont respectivement classées en première et quatrième positions. Nous rapportons ici une mutation composite de CFTR associée à un syndrome de pseudo-Bartter récurrent chez une famille Nord-Africaine.

Matériels et Méthodes

Un couple libyen a été adressé à notre consultation pour un conseil génétique et un test génétique en raison de la perte de trois enfants décédés par déshydratation et anomalies électrolytiques. Une analyse moléculaire du gène CFTR a été accomplie par screening de 32 mutations CFTR hot-spot.

Résultats

Le couple consultant avait conçu un premier enfant de sexe féminin en bonne santé et un deuxième enfant décédé à l'âge d'une année sans diagnostic précis. L'enfant de sexe féminin présentait un retard de croissance, une déshydratation récurrente avec vomissements et refus d'alimentation, ainsi que des épisodes de pneumonie, nécessitant trois hospitalisations. Le troisième enfant est décédé à l'âge de 32 mois par la même symptomatologie électrolytique. Au niveau biologique, un hyperaldostéronisme et un niveau élevé de rénine ont été chiffrés. Le rapport aldostérone/rénine (de respectivement 178 ng/dl et 873 pg/ml) était inférieur à 3 (0,2). Le diagnostic d'hyperaldostéronisme a été posé avec une suspicion diagnostique de fibrose kystique. Le quatrième enfant était une fille chez qui les taux de rénine et d'aldostérone étaient élevés avec respectivement 1099 mU/l et 19935 pmol/l. L'analyse du test de la sueur était positive. L'analyse moléculaire du gène CFTR effectuée pour les deux derniers enfants a montré une mutation composite avec deux variations différentes : F508del sur un allèle et N1303K sur l'autre. Le couple n'était pas consanguin et n'avait pas d'antécédents familiaux particuliers.

Conclusions

La mucoviscidose est sous-diagnostiquée dans les pays africains au profit d'autres pathologies ayant des caractéristiques très similaires telles que la malnutrition et les infections pulmonaires chroniques. Le syndrome de pseudo-Bartter avec alcalose métabolique hyponatremique et hypochloremique mimant le syndrome de Bartter sans atteinte tubulaire rénale est une complication inhabituelle de la mucoviscidose. En outre, les analyses moléculaires nécessaires pour confirmer le diagnostic de mucoviscidose demeurent coûteuses et peu accessibles.

x27687 : L'infertilité masculine et les voies de biogénèse du centrosome

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nouha Abdelmoula Bouayed (1), Balkiss Abdelmoula (2), Kays Chaker (2), Samir Aloulou (3), Khaled Trigui (2), Akram Sbair (3), Takoua Sammouda (2), Walid Smaoui (2), Amir Karra (2), Sonda Kammoun (2)

1. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research , Sfax, Tunisie

2. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research, Sfax, Tunisie

3. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research, Gabes, Tunisie

Mots clefs : Azoospermie, Centriole, Centrosome, Seckel

Résumé :

Le centriole est un élément important des centrosomes, impliqués dans l'organisation des microtubules du squelette cytoplasmique et est essentiel à la ciliogenèse. Le complexe centrosome/cil primaire régule la polarité cellulaire, l'adhésion, la signalisation, la prolifération, la motilité et la division des cellules. Il a été récemment démontré que la dérégulation de la duplication des centrioles et de l'assemblage des centrosomes contribue à plusieurs pathologies dont les cancers. De nouvelles connaissances ont été acquises sur les mécanismes moléculaires reliant la microcéphalie primaire autosomique récessive (MCPH), y compris les troubles du spectre du syndrome de Seckel (SS), et les gènes codant pour certaines protéines centrosomales et d'autres interagissant avec le centriole pendant sa biogenèse. En outre, le rôle du centrosome dans le processus méiotique et l'altération de la spermatogenèse a également été confirmé. Nous suggérons ici une probable contribution des anomalies moléculaires de la biogenèse du centrosome à l'infertilité masculine humaine à travers l'azoospermie des hommes atteints de SS.

Un patient tunisien âgé de 33 ans a été adressé à notre consultation de conseil génétique en raison d'une infertilité primaire syndromique associée à une déficience intellectuelle modérée.

Le phénotype du patient comprenait une dysmorphie faciale en tête d'oiseau avec une microcéphalie manifeste et un nanisme proportionné avec une taille de 148 cm et un faible poids. Les caractéristiques faciales comprenaient un profil à tête d'oiseau avec un front étroit fuyant, un nez en bec proéminent, un visage étroit, des mâchoires hypoplasiques et une micrognathie avec des oreilles dépourvues de lobules. Le patient présentait une déficience intellectuelle modérée, un hypogonadisme hypergonadotrope (FSH 81 UI/l), une hypotrophie testiculaire

bilatérale et une azoospermie. L'histoire familiale a montré une consanguinité parentale, le même phénotype dysmorphique chez sa sœur et une infertilité primaire chez son frère. Le caryotype a montré une formule 46,XY avec absence de cassures chromosomiques spontanées.

À ce jour, des mutations dans neuf gènes codant pour des protéines du centrosome ont été identifiées dans le spectre des $MCPH$, dont certaines sont nécessaires à la duplication du centriole : STIL, CPAP, Cep152, Cep63, Cep135 et PLK4. PLK4 et CEP63 ont également été impliqués dans le processus de la spermatogenèse. Les mutations dans le domaine kinase de PLK4 entraînent un arrêt méiotique, la perte de cellules germinales et l'infertilité, tandis que la perte de CEP63 entrave gravement la recombinaison méiotique, entraînant une infertilité masculine profonde chez la souris et l'homme. Nous recommandons la considération des anomalies de la biogenèse des centrioles dans l'infertilité masculine et la reconnaissance des cas modérés du spectre MCPH/SS parmi les patients infertiles en utilisant l'analyse dysmorphologique et moléculaire.

**x27688 : Les difficultés du conseil génétique devant une maladie de Berger S probablement familiale à expression primitive
hypertensive**

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Nouha Abdelmoula Bouayed (1), Kays Chaker (2), Balkiss Abdelmoula (2), Walid Smaoui (2), Mohamed Nabil Mhiri (3)

1. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research , Sfax, Tunisie
2. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research, Sfax, Tunisie
3. Service d'Urologie, CHU Hbib Bourguiba de Sfax, Sfax, Tunisie

Mots clefs : conseil génétique, glomérulosclérose segmentaire focale, HTA, maladie de Berger, néphropathie hypertensive familiale, néphropathie à IgA

Résumé :

La maladie de Berger est une néphropathie caractérisée par le dépôt d'IgA dans le glomérule (IgAN). Le spectre de la maladie est large et se caractérise chez l'adulte par une évolution lentement progressive vers une insuffisance rénale dans 35% des cas. La forme associée à une glomérulosclérose segmentaire focale (SSFG) comme nous le montrons dans le présent travail sont rares avec des controverses quant à la signification de cette coexistence.

Un homme tunisien de 28 ans, sans antécédents médicaux, a été détecté porteur d'une anomalie de la fonction rénale lors d'un contrôle biologique de routine. En effet, il présentait une créatinine élevée, une HTA et une protéinurie, mais sans hématurie. Il n'y avait aucun signe de maladie inflammatoire systémique, ni d'infestation infectieuse ni de prise de médicaments ou d'héroïne. Il était non-fumeur et avait une rhabdomyolyse secondaire à un exercice physique intensif. Le patient était originaire de l'île de Kerkennah (Tunisie) sans consanguinité et il avait des antécédents familiaux (fratrie) d' HTA à début précoce. L'échographie rénale était sans anomalie. L'INR était normale à 1,0 avec un temps de prothrombine de 13,4 s et un TCA de 25,8. Sa numération plaquettaire était normale à 255.10^9 par litre. La biopsie rénale réalisée au pôle inférieur gauche a montré un aspect de lésions de SSFG et a confirmé une IgAN compatible avec une maladie de Berger score S.

Plusieurs études récentes d'associations pangénomiques sur l'HTA ont permis d'identifier des centaines de nouveaux loci de pression artérielle, dont plusieurs sont associés à une maladie rénale, ce qui montre qu'une maladie rénale non diagnostiquée peut être à l'origine d'une partie de l' HTA et pourrait être expliquée, en partie, par des maladies glomérulaires courantes comme la IgAN. De plus, de fortes associations ont été révélées entre l'HTA et l'IgAN impliquant quelques loci. D'autre part d'autres études d'association pangénomique ont identifié MYH9 comme un gène de susceptibilité majeure pour l'insuffisance rénale terminale, dans différents types de néphropathies dont la SSFG idiopathique, la néphropathie associée au HIV et HTA et différentes ethnies dont celle Afro-américaine. En plus, il a été démontré que l'HTA chez les patients pédiatriques atteints d'IgAN représente un facteur de risque important avec une association importante avec la SSFG. En fin, des variantes génétiques du gène APOL1, que l'on ne trouve que chez les personnes d'ascendance africaine, augmentent considérablement le risque de plusieurs types de maladies rénales. Nous suggérons que les études pangénomiques des familles d'IgAN à score S selon la classification d'Oxford associée à la SSFG et ayant comme signe révélateur une HTA comme c'est le cas de notre famille pourrait conduire à l'identification d'une nouvelle entité clinique et histo-pathologique avec des localisations génétiques plus cernées.

x27689 : Polymorphismes du gène MTHFR et risque de leucémie aiguë lymphoblastique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Nouha Abdelmoula Bouayed (1)

1. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research , Sfax, Tunisie

Mots clefs : MTHFR - C677T - A1298C - LAL - PCR-RFLP

Résumé :

De nos jours, la relation entre les déséquilibres du métabolisme de l'homocystéine et de nombreuses conditions pathologiques n'est pas encore bien comprise, car on ne sait pas encore si l'homocystéine est un marqueur ou un agent causal. Cependant, il a été signalé que le dysfonctionnement des enzymes de la voie folate-méthionine, principalement les polymorphismes C677T et A1298C du MTHFR, peut jouer un rôle important dans la physiopathologie des leucémies aiguës et de diverses autres affections malignes telles que les carcinomes des cellules colorectales, ovariennes et pancréatiques. Certains rapports avancent l'hypothèse que l'homocystéine pourrait moduler l'expression de certains suppresseurs de tumeurs comme RASSF1 et influencer des marqueurs de pronostic comme BNIP3 en induisant une altération épigénétique. Ici, nous étudions la relation entre les polymorphismes du MTHFR et la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL). Notre étude a inclus 41 enfants tunisiens atteints de LAL. Le génotypage pour les polymorphismes MTHFR 677C>T et 1298 A>C a été réalisé par PCR-RFLP en utilisant respectivement HinfI et MboII. Les polymorphismes C677T et A1298C du MTHFR ont été détectés chez 4 et 11 patients respectivement comme hétérozygotes. Un seul patient était porteur du polymorphisme MTHFR homozygote A1298C. Parmi nos 16 patients positifs, deux cas étaient hétérozygotes pour les deux mutations. Le risque relatif de LAL lié au variant C677T était de 3,42 alors qu'aucune association n'a été détectée pour le variant A1298C. Des différences significatives ont été observées dans la distribution de l'allèle 677T du MTHFR entre les patients atteints de LAL et la population générale ; cependant, les mutations du MTHFR n'ont pas été mises en évidence comme facteur de risque de LAL dans le groupe de patients étudié, que ce soit seul ou en combinaison.

x27690 : Le statut de l'implémentation du concept et de l'approche genre dans les programmes des universités médicales

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nouha Abdelmoula Bouayed (1)

1. Research Unit: UR17ES36 Genomics of signalopathies in the Service of Medicine, Medical University of Sfax (FMSf), Sfax University, Ministry of Higher education and Scientific Research , Sfax, Tunisie

Mots clefs : Médecine genrée, Médecine personnalisée

Résumé :

L'intégration du concept de genre en médecine a pour objectif ultime la lutte contre les inégalités et les discriminations qui touchent les hommes et les femmes dans tous les domaines de la santé et de la médecine, en allant de la santé reproductive et sexuelle à la santé mentale. Dans ce travail, nous avons réalisé une revue de la littérature pour aborder les questions de genre dans le contexte de la formation médicale dans les universités de médecine afin de comparer les stratégies d'intégration et d'évaluer l'impact de ces stratégies par rapport à notre expérience tunisienne.

L'analyse des documents a montré que la médecine de genre a été mise en œuvre dans les universités américaines, canadiennes, australiennes et européennes en majorité dans les programmes de formation médicale postuniversitaire. Cependant, dans les universités asiatiques et africaines ainsi que dans les universités arabes et musulmanes, l'intégration des programmes de médecine de genre semble peu documentée. En Tunisie, depuis les réformes des études médicales (2018), notre faculté de médecine de Sfax a été la première parmi nos quatre facultés de médecine à intégrer la médecine spécifique au sexe et au genre dans l'enseignement du premier cycle des études médicales. En effet, notre équipe a développé deux programmes de sexe, genre et santé, nommés Sexe, genre et santé : aspects fondamentaux pour les étudiants de première année de médecine et Sexe, genre et santé : approches pratiques pour les étudiants de deuxième année de médecine. Notre objectif était de fournir pour les étudiants en médecine de premier cycle une formation adéquate permettant un changement de leurs idées et hypothèses préconstruites sur ces concepts de sexe et de genre en relation avec la médecine.

En comparant nos programmes tunisiens et d'autres programmes, nous avons découvert de nombreuses lacunes dans les programmes et les stratégies mis en œuvre pour intégrer la médecine genrée. Ces stratégies se caractérisent par une hétérogénéité manifeste et un aspect plus ou moins durable. De plus, malgré les preuves que le sexe et le genre sont des facteurs critiques dans la prestation et la pratique de la médecine, il n'existe pas de normes et de critères uniformes pour une standardisation des programmes de médecine de genre. Cette discipline qui devrait faire partie intégrante de la formation médicale. La médecine de genre, gagne lentement en reconnaissance et en acceptation et n'a été que marginalement intégrée dans les programmes d'enseignement de la médecine. En outre, il va falloir concevoir des évaluations standardisées tels que l'USMLE (Medical Licensing Examination) aux États-Unis afin d'assurer une appréciation adéquate et standardisée des connaissances et des compétences concernant cette médecine genrée.

L'enseignement intégré de la médecine de genre dans les études médicales devrait être considéré comme essentiel pour mieux préparer les futurs médecins à la médecine personnalisée.

x27692 : Analyses intégrées pour un améliorer le diagnostic : Genomes et Transcriptomes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Charles Van Goethem (1), Mateo Meynier (1, 2), Dylan Da Cunha (2), Aurélien Perrin (1, 2), Julie Miro (2), Sylvie Tuffery-Giraud (2), Michel Koenig (1, 2), Mireille Cossee (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU de Montpellier, Montpellier, France

2. PhyMedExp, équipe 5, Laboratoire de Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et des muscles, Université de Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, France

Mots clefs : épissage, RNAseq, WGS, bioinformatique, myopathie

Résumé :

La stratégie majoritaire pour déterminer la cause de pathologie d'origine génétique est actuellement le séquençage de panels de gènes, ou de l'exome complet. Ces stratégies permettent d'atteindre un taux de diagnostic compris entre 35 et 76\% concernant les myopathies¹. Avec l'émergence des plans nationaux de séquençage de génome complet (WGS) (PFMG2025, Genomics England²...) le taux de diagnostic va probablement augmenter³ mais un nouveau challenge s'annonce : l'interprétation de variants synonymes, introniques et intergéniques. Le séquençage de l'ARN peut permettre de répondre à ce challenge en étudiant l'impact de ces variants sur l'épissage et ainsi encore augmenter le taux de diagnostic⁴.

L'analyse des données issues de RNAseq permet de retrouver les variants exoniques sur l'ARN, d'analyser le différentiel d'expression ou encore de trouver des fusions de gènes. Pourtant la détection d'altérations de l'épissage est un défis encore complexe a relever. Cependant, de récentes études ont été mises en place afin d'utiliser les données issues de RNAseq dans le but de déterminer ces altérations^{5,6,7}. La plupart des outils ainsi développés se basent sur les reads divisés qui marquent les jonctions exon-exon et permettent donc de mettre en évidence de nouvelles jonctions^{8,9}. FRASER¹⁰ est un nouvel outil qui se base non seulement sur les méthodes décrites précédemment mais également sur les reads non-divisés afin de mettre en évidence d'autres altérations telles que les rétentions introniques.

À l'aide cette méthodologie nous avons pu confirmer le diagnostic d'une patiente de 55 ans suspectée de Titinopathie. En effet, l'analyse du génome de cette patiente a permis de mettre en évidence un variant intronique et l'impact délétère de ce variant sur le transcriptome : modification d'un site donneur et utilisation d'un nouveau site cryptique d'épissage¹¹.

Une cohorte de 14 patients atteints de myopathies non-étiquetées est en cours d'étude afin de valider cette méthodologie à plus large échelle. Cette méthodologie pourrait en effet permettre d'augmenter le taux de diagnostique et réduire le temps d'errance diagnostic pour des patients où l'étude des panels et/ou de l'exome a échoué. De plus, appliquer cette méthode pourrait faciliter la lecture du génome où il reste une grande quantité de données que nous ne savons pas encore interpréter.

Pièce jointe : assises_abstract_cvg.pdf

x27696 : Retour sur 6 ans d'expérience de partage de données à l'international : implication dans la description de 206 nouveaux gènes/phénotypique associés à la déficience intellectuelle et aux anomalies du développement

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ange-Line Bruel (1, 2), Antonio Vitobello (1, 3), Frédéric Tran Mau-Them (1, 3), Hana Safrdou (1, 3), Anne-Sophie Denommé-Pichon (4, 5), Julian Delanne (6, 7), Arthur Sorlin (8, 9), Sophie Nambot (1, 7), Sébastien Moutton (1, 10), Paul Kuentz (6, 3), Philippine Garret (11, 3), Daphné Lehalle (6, 7), Nolwenn Jean-Marçais (1, 7), Julien Thevenon (12), Mathilde Lefebvre (1, 3), Pierre Vabres (13, 7), Anne-Laure Mosca-Boidron (1, 3), Patrick Callier (1, 3), Group Orphanomix Physician's (11), Quentin Thomas (1, 7), Benoit Mazel (1, 7), Aurélien Juven (11, 7), Aurore Garde (1, 7), Caroline Racine (1, 7), Christophe Philippe (1, 3), Laurence Faivre (1, 7), Christel Thauvin-Robinet (14)

1. FHU-TRANSLAD,INSERM UMR1231, Équipe GAD, Université Bourgogne-Franche Comté/CHU Dijon, Dijon, France
2. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
3. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
4. UMR1231 GAD, Inserm, Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
5. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU DIJON, Dijon, France
6. FHU-TRANSLAD,INSERM UMR1231, Équipe GAD, CHU Dijon, Dijon, France
7. Centre de Référence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, centre de génétique, CHU Dijon, Dijon, France
8. UMR1231 GAD, Inserm, Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
9. Centre de Référence maladies rares « Anomalies du Développement et syndromes malformatifs », centre de génétique, FHU-TRANSLAD, CHU DIJON, Dijon, France
10. Centre de Référence Anomalies du Développement et syndromes malformatifs, centre de génétique, Université Bourgogne-Franche Comté/CHU Dijon, Dijon, France
11. FHU-TRANSLAD,INSERM UMR1231, Équipe GAD, Université Bourgogne-Franche Comté/CHU Dijon, dijon, France
12. Département de Génétique et Procréation, Hôpital Couple-Enfant, CHU Grenoble, Grenoble, France
13. FHU-TRANSLAD,INSERM UMR1231, Équipe GAD, CHU Dijon, dijon, France
14. FHU-TRANSLAD, Équipe EA42271 GAD, Université Bourgogne-Franche Comté/CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : partage de données, déficience intellectuelle, anomalies du développement

Résumé :

Les technologies de séquençage haut-débit s'avèrent particulièrement efficaces pour identifier les bases moléculaires des maladies rares avec une grande hétérogénéité clinique et génétique. Cependant, de nombreux résultats s'avèrent non-concluants en raison du caractère ultra-rare des maladies dont les causes demeurent à ce jour encore fréquemment non élucidées. Le développement de réseaux de partage de données a permis d'augmenter les chances de récurrence et de caractériser de nouveaux phénotypes rares.

Nous rapportons notre expérience dans le partage de données via plusieurs réseaux à l'échelle nationale (AnDDI-Rares), européenne (ERN ITHACA) et internationale (réseau sans diagnostic UDNI, GeneMatcher). Au cours de ces 6 dernières années, nous avons partagé 491 gènes : 459 gènes sur la plateforme GeneMatcher, 26 gènes avec AnDDI-Rares, 3 gènes avec ITHACA et 3 gènes avec le UDNI. Ces soumissions incluent 479 gènes candidats non associés à une pathologie humaine au moment de leur identification ou associés à un phénotype/mode de transmission différent de celui décrit dans la littérature scientifique, et 12 gènes OMIM morbides connus avec un faible nombre de patients publiés dans la littérature. Tous les gènes ont été identifiés par le biais d'un séquençage d'exome ou de génome. Le partage de données est effectué avec différents objectifs selon le gène cible : (1) conclure quant à l'implication d'un nouveau gène en pathologie humaine, (2) identifier des patients additionnels pour préciser un nouveau phénotype d'un gène déjà connu comme impliqué en pathologie humaine, (3) publier ces nouvelles données ou s'associer avec des équipes expertes afin d'impliquer le gène candidat dans le phénotype des patients.

Au total 206/479 soumissions de nouveaux gènes candidats (43%) ont bénéficié d'un "match" positif et ont été inclus dans des études (inter)nationales dont 70/206 ont déjà été publiés, démontrant la puissance du partage de données à l'échelle internationale et des collaborations dans l'implication de nouveaux gènes morbides. De plus, 273/479 gènes ne sont pas encore associés à une collaboration ou n'ont pas encore « matché » ; certains pourront par la suite bénéficier de futurs matchs. Les différentes équipes internationales ne travaillant pas toutes sur le même réseau de partage de données, il semble important de faire appel à plusieurs réseaux. Certains réseaux permettent par ailleurs de recevoir des sollicitations pour des gènes précis, non identifiés dans nos analyses initiales, mais qui par une recherche ciblée peuvent devenir des candidats d'intérêt. Ainsi, 53 patients avec des variations dans 28 gènes différents ont pu être associés à une collaboration.

En conclusion, le partage de données international s'avère extrêmement efficace et constitue désormais une étape incontournable dans le processus d'identification de nouveaux gènes dans les anomalies du développement et/ou déficience intellectuelle.

Pièce jointe : 2022_assises_Bruel_datasharing.docx

x27700 : Spina bifida as part of Scalp-Ear-Nipple syndrome ?

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Aline Vincent-Devulder (1), Ghislaine Plessis (2), Andreea Apetrei (2), Manon Godin (2), Brigitte Jacob (2), Arnaud Molin (2)

1. , CHU de Caen, Caen, France

2. Service de Génétique, CHU de Caen, Caen, France

Mots clefs : Scalp-Ear-Nipple Syndrome, SEN, Finlay-Marks Syndrome, KCTD1 mutations

Résumé :

Scalp-Ear-Nipple syndrome is a rare syndrome characterized by aplasia cutis congenita of the scalp, breast anomalies that range from hypothelia or athelia to amastia, and minor anomalies of the external ears (OMIM #181270). This syndrome has first been described in 1978 by Finlay and Marks in a large family of 10 persons over 5 generations showing an abnormality of the scalp, ears and nipples. Our patient has first been described by Plessis et al. in 1997, she then had exome sequencing through research and a variant was found in KCTD1. Unfortunately, the result was never given to the patient until recently in march 2020 when sequencing was made for diagnosis. Through new examination and questioning it has been found that she also has spina occulta of S1 which was demonstrated by X-ray. Since her last medical consultation she also had a pregnancy which unfortunately terminated at 18 weeks of gestation because of a severe oligoamnios. It was later found on autopsy that the foetus had no nipples and had lumbosacral spina bifida. This does question as to whether spina bifida should be added as a sign of SEN syndrome.

x27703 : Algorithme MEM : détection fiable de l'instabilité microsatellitaire (MSI) sur petit panel NGS dans le cancer colorectal

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Guillaume Herbreteau (1), Fabrice Airaud (2), Elise Pierre-Noël (3, 2), Audrey Vallée (3), Stéphane Bézieau (2), Sandrine Théoleyre (3), Hélène Blons (4), Simon Garinet (4), Marc G. Denis (3)

1. Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers, CHU de Nantes, Nantes cedex 1, France
2. Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
3. Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers, CHU de Nantes, Nantes, France
4. Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris, France

Mots clefs : instabilité microsatellitaire, MSI, RER, déficit du système MisMatch Repair, MMRd, cancer colorectal, NGS, Expectation-Maximisation

Résumé :

Introduction : La détection de l'instabilité microsatellitaire (MSI) est devenue un enjeu majeur dans la prise en charge du cancer colorectal, avec l'autorisation récente des immunothérapies anti-PD1 dans le cancer colorectal métastatique MSI. La méthode PCR de référence (MSI-PCR), menée parallèlement à la recherche de mutations d'intérêt thérapeutique, représente un surcoût significatif en temps, en réactifs et en matériel tissulaire. Le NGS pourrait permettre d'évaluer simultanément le statut MSI et le statut mutationnel *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* pour tout cancer colorectal, mais les algorithmes développés à ce jour utilisent un grand nombre de microsatellites, incompatible avec les petits panels NGS, et non-validés par les directives internationales (Bethesda, ESMO). L'algorithme MEM (MSI assessment by Expectation-Maximisation), développé au CHU de Nantes, permet de déterminer le statut MSI d'échantillons de cancers colorectaux à partir de leurs données de séquençage NGS, en utilisant seulement cinq microsatellites validés (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24 et NR-27), grâce à une approche imitant la méthode d'interprétation des données MSI-PCR par un opérateur humain. L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances de l'algorithme MEM, en comparaison des résultats de la MSI-PCR et de l'immunohistochimie des protéines du système MisMatch Repair (MMR-IHC). **Méthodes :** Des échantillons FFPE (Formalin-Fixed Paraffine-Embedded) de cancer colorectaux provenant de 146 patients ont été analysés en parallèle par MSI-PCR et NGS, en utilisant l'algorithme MEM. Les résultats de MMR-IHC étaient disponibles pour 133 échantillons. Des dilutions en série d'un contrôle positif MSI ont été réalisées pour estimer la limite de détection. **Résultats :** L'algorithme MEM était capable de détecter des allèles instables jusqu'à une fraction allélique de 5% pour chaque microsatellite. Sur les 146 échantillons, 28 (19,2%) étaient MSI en MSI-PCR. Les résultats de l'algorithme MEM étaient en parfaite concordance avec ceux de la PCR-MSI, tant au niveau du statut MSI que des microsatellites individuels (sensibilité, spécificité = 100%). Un haut niveau de concordance a été noté entre les résultats de l'algorithme MEM et les résultats de la MMR-IHC (kappa = 0,931). **Conclusion :** L'algorithme MEM permet une détection du statut MSI conforme aux recommandations internationales, fiable, rapide, systématique pour tout cancer colorectal, sur petit panel NGS, simultanément au dépistage des mutations d'intérêt thérapeutique. Il est utilisé en routine au CHU de Nantes depuis avril 2020.

Pièce jointe : Abstract MEM - Assises de génétique.docx

x27706 : Lésions artérielles et aortiques dans le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire : cohorte rétrospective multicentrique.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Salma Adham (1), Anne Legrand (2), Rosa-Maria Bruno (3), Clarisse Billon (2), Violaine Dalens (4), Pierre Boutouyrie (3), Jean-Michaël Mazzella (2), Sonia Gueguen (5), Michael Frank (2), Tristan Mirault (2), Xavier Jeunemaitre (2)

1. Médecine vasculaire, CHU Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France
2. Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, Hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France
3. Pharmacologie, Hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France
4. Division de Médecine Interne, Département de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire de Québec-Université Laval, Hôpital Saint-François d'Assise, Québec, Canada
5. Inserm UMR S 933 RaDiCo SEDVasc, INSERM, Paris, France

Mots clefs : syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artères de moyen calibre, aorte, génétique

Résumé :

Rationnel. Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (SEDv) est une maladie génétique rare du tissu conjonctif due à des variants pathogènes dans le gène *COL3A1*, entraînant des dissections, anévrysmes ou ruptures des artères de moyen calibre avec un pronostic réservé. Les atteintes aortiques sont moins fréquentes et ont été retrouvées chez des patients avec variants d'haploinsuffisance dans *COL3A1*.

Objectif. Décrire l'association entre la distribution des lésions artérielles de moyen calibre et les lésions aortiques en fonction du type de variant du gène *COL3A1* au sein d'une cohorte nationale multicentrique de patients atteints de SEDv.

Matériels et méthodes. Les patients majeurs atteints de SEDv moléculairement prouvé et suivis dans le centre de référence et les centres de compétence ont été inclus. Les variants ont été identifiés par séquençage NGS et/ou Sanger et classés selon leurs conséquences fonctionnelles : variants avec effet dominant négatif (DN, substitution glycine ou variants d'épissage) et variants d'haploinsuffisance (HI). Un angioscanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien était systématiquement réalisé lors de la visite initiale des patients SEDv suivis dans ces centres. Les paramètres pariétaux carotidiens ont été évalués par "ultrafast écho-tracking" dans un sous-groupe de patients (n=139, 41%).

Résultats. 330 patients atteints de SEDv ont été inclus, 87% étaient encore en vie au moment de l'étude, avec 60,6% de cas index et 60,3% de femmes. L'âge médian au diagnostic moléculaire était de 36 ans (IQR 24,3 - 46,8). Les variants *COL3A1* se répartissaient ainsi : 81,2% DN avec 58,8% substitutions glycine et 22,4% variation d'épissage et 18,8% HI. Des lésions vasculaires étaient rapportées chez 73,3% des patients (n=242) : 198/242 (81,8%) avec atteinte artérielle isolée, 9 (3,8%) avec atteinte aortique isolée et 35 (14,5%) avec atteinte artérielle et aortique. Le génotype n'était pas significativement associé à la présence ou non d'atteinte vasculaire (P 0,084).

Les variants DN étaient associés à une fréquence plus élevée d'atteintes des artères de moyen calibre que les variants HI (P 0,011), notamment pour les troncs supra-aortiques (P 0,004). L'évaluation de la rigidité aortique a montré un module de Young plus faible chez les patients DN versus HI (P 0,007). Les patients avec variants HI avaient une prévalence plus élevée d'atteinte aortique que les variants DN (33% versus 15%, P 0,049), mais cette différence statistique disparaissait une fois l'analyse ajustée sur l'âge (P 0,597).

Conclusion. Chez les patients SEDv il existe un nombre important de lésions artérielles asymptomatiques. La prévalence des lésions aortiques est surtout associée à l'âge plutôt qu'au type de variant *COL3A1*. Les patients avec variants DN ont une prévalence de lésions des troncs supra-aortiques plus élevée, associée à une rigidité moindre de leurs artères. Ces éléments sont importants dans la prise en charge personnalisée de ce syndrome rare et sévère.

x27709 : Une insertion de novo de séquences satellites alpha dans une région euchromatique du génome et l'évolution des centromères

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Giannuzzi Giuliana (1), Glennis Logsdon (2), Nicolas Chatron (3), Damien Sanlaville (3), Evan Eichler (2), Caroline Schluth-Bolard (3), Alexandre Reymond (1)

1. Centre Intégratif de Génomique, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse
2. Department of Genome Sciences, University of Washington School of Medicine, Seattle, Etats-Unis
3. Genetics Department, Lyon University Hospital, Lyon, France

Mots clefs : cytogénétique, centromère, satellite alpha, long-read sequencing, répétitions, variant

Résumé :

Les centromères humains sont composés de séquences d'ADN satellite alpha organisées hiérarchiquement dans des structures répétées d'ordre supérieur (higher-order repeats ou HOR) qui sont définies épigénétiquement par la fixation de la protéine de la famille des histones H3, la CENPA. Ils peuvent se repositionner le long d'un chromosome. Les modèles actuels suggèrent que la première étape d'une néo-centromérisation est épigénétique avant que la région n'accumule des séquences répétées de type alphas. Nous avons au contraire identifié une insertion de séquences d'ADN satellite alpha (>15 kb) du centromère du chromosome 18 dans la bande cytogénétique 15q26, soit dans une région euchromatique du génome. Ce locus n'a pas acquis la fonctionnalité de centromère puisqu'il ne lie pas CENPA et ne montre pas de constriction.

Nous avons caractérisé ce réarrangement par FISH et des séquençages courts (Illumina) et longs (HiFi Pacific Biotech et ReadUntil Oxford Nanopore Technologies). Nous avons défini les points de cassures et déterminé que l'insertion s'accompagnait d'une délétion de 2.8 kb de l'allèle paternel. Remarquablement, la zone d'insertion se situe ~10 Mb distalement de la position où se trouvait un centromère il y a ~25 millions d'années dans le génome de l'ancêtre commun des singes de l'ancien monde. De longues séquences chimériques ancrées sur les deux côtés de l'insertion démontrent que les séquences alphas sont en transition d'une structure répétée très hiérarchisée type HOR à une structure plus divergente. En accord avec l'absence de phénotype chez le porteur, le réarrangement que nous avons identifié ne perturbait aucun gène ou élément régulateur de gènes connu et n'altérait pas le statut épigénétique de la région.

x27710 : ASPECTS CLINIQUES ET MOLÉCULAIRES DE L'ARTHROSE PRÉCOCE NON SYNDROMIQUE

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Valentin Ruault (1), Kevin Yaou (1), Aurélie Fabre (1), Mélanie Fradin (2), Julien Van-Gils (3), Chloé Angelini (3), Genevieve Baujat (4), Patricia Blanchet (1), Silvestre Cuinat (5), Bertrand Isidor (5), Christian Jorgensen (1), Didier Lacombe (3), Sebastien Moutton (6), Sylvie Odent (2), Elodie Sanchez (1), Sabine Sigaudy (7), Isabelle Touitou (8), Marjolaine Willems (1), Florence Apparilly (1), David Geneviève (1), Mouna Barat (8)

1. Génétique Clinique, CHU Montpellier, Montpellier, France
2. Génétique Clinique, CHU Rennes, Rennes, France
3. Génétique Clinique, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
4. Génétique Clinique, APHP, Paris, France
5. Génétique Clinique, CHU Nantes, Nantes, France
6. CPDPN, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
7. Génétique Clinique, APHM, Marseille, France
8. UMAI, CHU Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : Arthrose, Prothèse articulaire, COL2A1, MOC

Résumé :

L'arthrose, dont l'étiologie est très variée, est la maladie articulaire la plus fréquente dans le monde. Dans la pathologie appelée arthrose précoce, l'arthrose apparaît à un âge plus précoce que dans la population générale. Cette thèse a pour objectif l'investigation des causes monogéniques d'arthrose dans une série de patients atteints d'arthrose précoce non syndromique.

Quarante-cinq individus atteints d'arthrose précoce non syndromique ont été inclus. Les critères d'arthrose précoce incluaient des radiographies articulaires pathologiques, un IMC inférieur à 30 kg/m² et un âge aux premiers symptômes inférieur à 50 ans. Le séquençage d'un panel de 49 gènes a été effectué par séquençage de nouvelle génération.

Un variant a été mis en évidence chez 13 probands (29%), le gène impliqué était *COL2A1*, *ACAN* et *SLC26A2* pour 11, 1 et 1 probands respectivement. Après une analyse de ségrégation familiale, 20 individus supplémentaires ont été identifiés et inclus dans cette étude. L'âge moyen d'apparition des premières douleurs articulaires était de 19,5 ans. Chez les 18 individus sur 33 (55%) qui ont au moins une prothèse articulaire, l'âge moyen de la première chirurgie était de 41 ans. Le nombre moyen de prothèse par individu est de 2,6. Vingt et une (45%) procédures articulaires ont été réalisées chez des individus de moins de 45 ans.

Cette étude confirme *COL2A1* comme cause monogénique principale d'arthrose précoce non syndromique. Cependant, elle met également en évidence une hétérogénéité génétique de l'arthrose précoce et la nécessité d'un séquençage élargi pour tous les individus chez qui une chirurgie de prothèse articulaire a été faite avant l'âge de 45 ans. Une prévention est nécessaire chez tous les individus à risque d'arthrose précoce.

Pièce jointe : EOOA article def.pdf

x27711 : Phénotype clinique, génotype, profil neuropsychologique et signatures épigénétiques dans le syndrome DDX3X

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Valentin Ruault (1), Pauline Burger (2), Delphine Martin (3), Marjolaine Willems (1), Hélène Frenkiel (4), Boris Chaumette (5), Johanna Gradels (5), Jean-Louis Mandel (2), David Geneviève (1)

1. Génétique Clinique, CHU Montpellier, Montpellier, France
2. GenIDA, IGBMC, Illkirch, France
3. DDX3X France, DDX3X France, Versailles, France
4. Xtraordinaire, Xtraordinaire, Paris, France
5. GHU Paris, Ste Anne, Paris, France

Mots clefs : DDX3X, signatures épigénétiques, WISC

Résumé :

Le syndrome de déficience intellectuelle lié au gène DDX3X (MIM #300958) est de plus en plus fréquemment diagnostiqué.

Dans une cohorte d'environ 30 individus (inclusions encore en cours) atteints du syndrome DDX3X, nous avons :

- mieux défini le phénotype clinique
- détaillé la corrélation génotype - phénotype
- observé et comparé le profil neuropsychologique afin d'essayer de mettre en évidence un profil commun
- et enfin étudié la signature épigénétique des différents variants, afin d'affiner le classement des VOUS

Cette étude est menée en collaboration étroite avec l'association DDX3X France et Xtraordinaire, qui nous permet d'avoir un contact privilégié avec les familles, et des informations inédites sur le syndrome, en particulier grâce à l'aide précieuse de Genida

x27715 : Psychose débutante et TROFAS, une complication de la maladie?

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Yanni Andreou (1), Juliette Matin (2), Christel Thauvin-Robinet (3), Ophélie Granon (2), Laurence Faivre (3)

1. Centre référent de réhabilitation psychosociale de Bourgogne, CH La Chartreuse, Dijon, France

2. Centre Référent de Réhabilitation Psychosociale de Bourgogne, CH La Chartreuse, DIJON, France

3. Centre de Génétique et Centre de référence « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », Hôpital d'Enfants,, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, 14 rue Paul Gaffarel 21000 Dijon, France., DIJON, France

Mots clefs : TROFAS, intervention précoce, réhabilitation psychosociale, modèle stress-vulnérabilité

Résumé :

Le syndrome de TROFAS est une maladie génétique ultra rare, dont seuls 4 cas ont été rapportés au monde, dont un le plus âgé en France. Ce dernier, au début de l'âge adulte a présenté un premier épisode de psychose qui a évolué vers une psychose. Après des soins psychiatriques axés sur la réhabilitation psychosociale et l'intervention précoce, le patient souffrant de TROFAS est stable en ce qui concerne sa psychose. Il n'y a pas eu de nouvelles rechutes psychotiques à 4 ans du début de sa maladie psychotique. La conscience de sa maladie est bonne.

Il est maintenant reconnu que certaines maladies génétiques telles que la microdélétion de novo du chromosome 22q11.2 peuvent constituer une vulnérabilité génétique au développement d'une maladie psychiatrique. De plus, l'apparition d'une psychose débutante touche le plus souvent le sujet jeune à un âge charnière entre l'adolescence et le début de l'âge adulte, où les facteurs de stress sont nombreux.

Compte tenu de ces observations, il semble essentiel à ce stade de surveiller étroitement les patients diagnostiqués avec TROFAS afin de détecter l'apparition potentielle de prodromes de psychose.

x27716 : Des modules en ligne pour sensibiliser aux maladies rares du développement

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Gwendoline GIOT (1), Massimiliano ROSSI (2), Yline CAPRI (3), David GENEVIEVE (4), Didier LACOMBE (5), Alice GOLDENBERG (6), Céline DAMPFHOFFER (7), Laurent DEMOUGEOT (8), Laurence FAIVRE (9)

1. Filière de santé AnDDI-Rares, CHU Angers, Angers, France
2. Centre de Référence Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs, Filière AnDDI-Rares, HCL, Lyon, France
3. Centre de Référence Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs, Filière AnDDI-Rares, APHP, Paris, France
4. Centre de Référence Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs, Filière AnDDI-Rares, CHU Montpellier, Montpellier, France
5. Centre de Référence Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs, Filière AnDDI-Rares, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
6. Centre de Référence Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs, Filière AnDDI-Rares, CHU Rouen, Rouen, France
7. Filière de santé AnDDI-Rares, HCL, Lyon, France
8. Filière de santé AnDDI-Rares, CHU Dijon, Dijon, France
9. Centre de Référence Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Sensibilisation, syndromes, maladies, développement

Résumé :

L'accompagnement des personnes atteintes de maladies rares du développement peut s'avérer spécifique compte tenu de la multitude d'acteurs susceptibles d'intervenir, de la variation des atteintes engendrées par une même maladie, des difficultés d'accès à l'expertise et aux informations sur la maladie et du faible nombre de personnes atteintes rencontrées au cours d'un parcours professionnel.

Pour **améliorer l'information sur les maladies rares du développement, la filière AnDDI-Rares développe des modules de sensibilisation en ligne** pour présenter les syndromes les plus fréquents et délivrer des recommandations pour le suivi et l'accompagnement.

Chaque module se compose de **3 vidéos** : Présentation du syndrome / Le parcours de santé / Le parcours de vie. Des **documents** (PNDS, fiche focus handicap...) et **ressources** (Centres experts, Associations...) sont annexés à chaque vidéo.

Pour faire le point sur les connaissances acquises, un **quizz** est proposé à la fin de chaque module.

Le contenu pédagogique est défini avec un médecin généticien et la (ou les) association(s) de patients concernée(s) par le syndrome. Des familles et des professionnels scolaires, sociaux ou paramédicaux sont sollicités pour la production des contenus audiovisuels. La réalisation est assurée par la société Eduter.

Disponible : **Le syndrome de Williams et Beuren.**

En construction : **Le syndrome de Noonan** (dernier semestre 2021), **Le syndrome Kabuki.**

À venir : **Le syndrome de Rubinstein Taybi, Le syndrome de Cornelia de Lange.**

**x27717 : Implémentation des données de pharmacogénétique dans la pré-indication d'accès au séquençage génomique «
épilepsie pharmacorésistante à début précoce », enjeux et perspectives.**

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Guillaume Grenet (1), Laurence Faivre (2), Elodie Gautier-Veyret (3), Simon Verdez (4), Marie-Claude Gagnieu (5), Xavier Fonrose (3), Julien Thevenon (6, 7), Valérie Dubois (8), Michel Cucherat (9), Damien Sanlaville (10, 7), Nicolas Picard (11), Gaetan Lesca (10, 7)

1. Service Hospitalo-Universitaire de Pharmacotoxicologie, Pôle de Santé Publique, Hospices Civils de Lyon, LYON Cedex 03, France
2. Centre de génétique, CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand, Dijon, France
3. Laboratoire de Pharmacologie, Pharmacogénétique et Toxicologie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
4. Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie, CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand, Dijon, France
5. Laboratoire de Pharmacologie, Groupement Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
6. Service de Génétique, Génomique et Procréation CRMR Anomalies du Développement Embryonnaire Hôpital Couple-Enfant, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
7. AURAGEN, AURA, , France
8. Laboratoire HLA, Etablissement Français du Sang Auvergne Rhone-Alpes, Lyon, France
9. Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive UMR5558, Université Lyon 1, CNRS, Lyon, France
10. Service de Génétique, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
11. Service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CHU Limoges, Limoges, France

Mots clefs : Médecine personnalisée, pharmacogénomique, antiépileptique, PFMG2025.

Résumé :

Introduction

Les épilepsies pharmacorésistantes à début précoce constituent une pré-indication du séquençage complet du génome à visée diagnostic dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025. Ces patients reçoivent de nombreux traitements antiépileptiques sur des périodes prolongées. L'exposition sanguine et le risque d'effets indésirables des traitements antiépileptiques sont influencés par différents variants détectés par ce séquençage. Notre objectif est d'explorer la faisabilité de l'interprétation des informations pharmacogénétiques cliniquement pertinentes et utiles à la prescription des antiépileptiques chez ces patients.

Méthodes

Nous avons mis en place un groupe de travail multidisciplinaire regroupant des acteurs généticiens et pharmacologues dont des membres d'AURAGEN et du Réseau Francophone de Pharmacogénétique (RNPGx). Nous avons extrait de la base de connaissance en pharmacogénétique PharmGKB® les génotypes décrits comme associés à un risque accru d'effet indésirable d'un antiépileptique et sélectionné ceux susceptibles de modifier la balance bénéfice-risque des antiépileptiques.

Résultats

A partir des 71 couples « génotype - médicament » extraits le 02/03/2020, quatre gènes ont été sélectionnés : *POLG* (en lien avec l'acide valproïque), *CYP2C9* (en lien avec la phénytoïne), HLA-A*31:01 (en lien avec la carbamazépine), HLA-B*15:02 (en lien avec la carbamazépine, l'oxcarbazépine, et la phénytoïne). Nous avons planifié des réunions de consensus pour établir des comptes-rendus type d'interprétation des variants identifiés de *POLG* puis de *CYP2C9*,

notamment en ce qui concerne leur impact sur le risque d'effet indésirable sous antiépileptique. Le consensus formalisé pour l'interprétation des HLA-A*31:01 et HLA-B*15:02 est prévu pour 2022.

Discussion

Nous visons à proposer une aide à la prescription des antiépileptiques, par notamment une évaluation personnalisée du risque iatrogène, et ce grâce aux données génomiques. Notre démarche originale permet déjà de soulever les problématiques rencontrées dans ce processus : éthique et réglementaire avec des données génomiques secondaires ou non ; médicale avec la nécessité d'une coopération multidisciplinaire forte, qui devra à terme inclure les spécialistes prescripteurs des médicaments concernés, pour aider à arbitrer entre le risque médicamenteux et celui de perte de chance en cas de contre-indication relative ; et scientifique avec la nécessité d'une hiérarchisation des associations pharmacogénétiques décrites dans la littérature d'une part et la traduction en un langage commun des nomenclatures propres à chaque domaine (génétique, pharmacogénétique, HLA) d'autre part. A terme, intégrer les données pharmacogénétiques au compte rendu du séquençage de ces patients pourrait aider à adapter la posologie et à améliorer la sécurité de ces médicaments.

x27718 : Prévalence des mutations germinales BRCA1/2 dans une population algérienne.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

nawal habak (1), ammar Chikouhe (2), Malika Ait abdellah (2), belaid ait abdelkader (3), Lakhder Griene (4)

1. DEPARTEMENT PHARMACIE, FAULTE DE MEDEINE, ALGER, Algérie
2. DEPARTEMENT PHARMACIE, FAULTE DE MEDECINE, alger, Algérie
3. DEPARTEMENT MEDECINE, FAULTE DE MEDECINE, alger, Algérie
4. DEPARTEMENT MEDECINE, FAULTE DE MEDECINE, algr, Algérie

Mots clefs : Cancer du sein et/ou ovaire familial, gène suppresseur de tumeur, variants BRCA1/2**Résumé :****INTRODUCTION**

En Algérie, le cancer du sein et/ou de l'ovaire constituent un véritable problème de santé publique, le cancer du sein reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme jeune.

Cependant, 5 à 10% de cancer du sein et/ou de l'ovaire se développent dans un contexte de prédisposition génétique dont la transmission est autosomale dominante et le risque tumoral augmente avec l'âge.

L'indication d'un test génétique, qui a pour but de rechercher et d'identifier des altérations constitutionnelles des gènes BRCA1 et BRCA2 chez une patiente présentant un cancer du sein et/ou ovaire, doit être appréciée dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique

Notre travail a pour objectif de contribuer à identifier les mutations délétères des gènes BRCA1/2 dans une population algérienne atteinte de cancer du sein et / ou de l'ovaire.

Matériels et méthodes :

Une recherche de mutation de ces gènes est réalisée chez les patients présentant une histoire personnelle et familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire, évocatrice d'une prédisposition génétique, étayée par la construction de l'arbre généalogique sur trois générations.

Nous avons ainsi pu recruter 88 familles algériennes provenant de 28 wilayas sur les 48 que compte l'Algérie.

Un prélèvement sanguin est réalisé sur tube EDTA après consentement éclairé. L'ADN est extrait par la méthode salting out. L'analyse génétique à la recherche des mutations ponctuelles sur BRCA1 et BRCA2 est réalisée par séquençage direct (méthode Sanger).

Résultats :

Nous avons ainsi identifié 10 mutations délétères de BRCA1 différentes chez 27 cas index et 07 mutations délétères de BRCA2 chez 07 cas index.

Le taux mutationnel positif global de notre série est de 38.63 % (34/88), avec 30.68% pour BRCA1 (27 cas /88 cas) et 7.95% pour BRCA2 (7cas /88 cas).

Cette variation du taux de positivité du test génétique BRCA1/2 peut être liée à différents facteurs, comme l'origine ethnique, l'âge, le sexe et le poids de l'histoire familiale des populations étudiées.

54 parmi les 88 cas *index* de notre série ne présentent aucune mutation délétère sur BRCA1/2. Ces résultats négatifs ne permettent pas d'exclure l'existence d'une prédisposition au cancer du sein/ovaire

Conclusion

Les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein doivent être adressées à une consultation d'oncogénétique pour estimer la probabilité de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire. L'implication des mutations BRCA1/2 reste peu fréquente néanmoins elles permettent d'instaurer une prise en charge personnalisée des patientes à haut risque et de rechercher ces mutations chez les apparentés du cas *index*.

x27719 : Impact des variations nucléotidiques sur le test génétique BRCA1/2**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

nawal habak (1), Malika Ait abdellah (2), ammar Chikouhe (2), belaid ait abdelkader (3), Lakhder Griene (4)

1. DEPARTEMENT PHARMACIE, FAULTE DE MEDEINE, ALGER, Algérie
2. DEPARTEMENT PHARMACIE, FAULTE DE MEDECINE, alger, Algérie
3. DEPARTEMENT MEDECINE, FAULTE DE MEDECINE, alger, Algérie
4. DEPARTEMENT MEDECINE, FAULTE DE MEDECINE, algr, Algérie

Mots clefs : Cancer du sein et/ou ovaire familial, polymorphisme, variants BRCA1/2**Résumé :****Introduction**

BRCA1 et BRCA2 sont les deux gènes majeurs responsables de la prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire. La majorité des mutations délétères résulte de substitution, insertion ou délétion de nucléotides aboutissant soit à la synthèse d'une protéine tronquée soit à une altération de l'interaction protéine-protéine. Cependant un grand nombre de variation nucléotidique, dont l'impact sur la protéine n'est pas connu, sont encore actuellement en cours d'étude.

Le but de notre étude est de

- Répertorier les variations nucléotidiques non
- délétères retrouvées dans une série de cas index de cancer sein et/ ou ovaire ;
- Analyser, grâce aux outils fournis par 8 bases de données, leur éventuel impact sur la protéine ;
- Montrer les difficultés d'interprétation de ces variants pour établir le résultat BRCA 1 /2

Matériels et méthodes

Le test génétique BRCA1/2 a été réalisé au laboratoire d'hormonologie du CPMC, chez 88 cas index de cancer du sein et ou de l'ovaire, séquençage direct (Méthode Sanger).

Résultats et discussion

L'analyse du test BRCA1/2 montre :

- 34 variations nucléotidiques délétères retrouvées dans les bases de données responsables de la prédisposition familiales de cancer du sein et ou de l'ovaire ;
- 30 variations nucléotidiques classées polymorphismes qui n'ont aucun impact sur la protéine ;
- 07 variants classés signification inconnue dont les conséquences sur la protéine reste encore à définir ;
- 56 variations nucléotidiques non retrouvées dans les bases de données et qui leur sont soumises au fur et à mesure de leur identification par le laboratoire.

L'analyse par des logiciels (SIFT , Polyphen) qui prédisent l'effet de la substitution sur la pathogénécité :

4 variants fournissent la même information VUS pour un seul variant alors que celle-ci est contradictoire pour les 3 autres variants (polymorphisme pour l'un, VUS pour l'autre).

Ces résultats montrent toutes les difficultés relatives à l'interprétation de ces résultats et donc de la nécessité d'alerter le clinicien concernant l'impact de ces variants sur la prise en charge des patients.

Conclusion

La classification des variants présente une grande implication dans les formes héréditaires des cancers de sein et ou de l'ovaire ; cependant ces variants ne peuvent être classés comme causal ou neutre que par une approche

structural et fonctionnelle.

x27721 : Facteurs prédictifs de la survenue d'un cancer de l'endomètre chez les patientes porteuses d'un syndrome de Lynch : étude menée dans les Hauts-de-France

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Solveig MENU HESPEL (1), Aurore SUFFYS (2), Marie-Pierre BUISINE (3), Afane BRAHIMI (1), Laurence BELLENGIER (1), Pierre COLLINET (4), Sophie CATTEAU JONARD (5), Catherine VERMAUT (3), Julie LECLERCQ (3), Sophie LEJEUNE (1)

1. Clinique de Génétique Guy Fontaine, CHU de Lille, Lille, France
2. , CHU de Lille, Lille, France
3. Institut de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Oncogénétique Moléculaire, CHU de Lille, Lille, France
4. Service de Gynécologie Obstétrique , CHU de Lille, Lille, France
5. Service de gynécologie endocrinienne et médecine de la reproduction, CHU de Lille, Lille, France

Mots clefs : Cancer endomètre, Lynch, Système MMR, obésité, diabète, contraception

Résumé :

Introduction : Le cancer de l'endomètre se classe au 3ème rang des cancers de la femme, en France. Les principaux facteurs de risque de cancer de l'endomètre décrits en population générale sont l'hyperestrogénie relative, les facteurs métaboliques et les facteurs héréditaires. Le syndrome de Lynch est un syndrome de prédisposition aux cancers notamment de l'endomètre. La survenue des cancers de l'endomètre est hétérogène d'une famille à une autre mais également au sein d'une même famille. L'objectif de l'étude est donc de rechercher des facteurs prédictifs de la survenue d'un cancer de l'endomètre chez les femmes porteuses d'un syndrome de Lynch.

Méthode : Nous avons réalisé une étude cas-témoins rétrospective monocentrique au CHU de Lille évaluant les facteurs hormonaux et métaboliques sur la survenue d'un cancer de l'endomètre chez 108 femmes porteuses d'un syndrome de Lynch.

Résultats : L'étude comparait 48 femmes ayant eu un cancer de l'endomètre et 60 femmes indemnes de cancer. Les deux groupes étaient comparables sur l'âge. L'IMC était significativement plus élevé chez les patientes ayant eu un cancer de l'endomètre. On retrouvait un âge à la première grossesse plus tardif et un usage plus fréquent et plus prolongé de la contraception hormonale chez les patientes indemnes comparativement aux femmes ayant eu une cancer de l'endomètre. On ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes concernant le tabac, les ménarches, la parité et l'âge de la ménopause.

Conclusion : D'après notre étude l'obésité constitue un facteur de risque de développer un cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes d'un syndrome de Lynch. L'usage d'une contraception hormonale et une première grossesse tardive semblaient réduire les risques de cancer de l'endomètre en cas de syndrome de Lynch. Les résultats incitent à poursuivre les investigations afin de proposer une stratégie préventive personnalisée aux femmes de cette population.

x27722 : Délétion intragénique du gène ZYMND11 en 10p15.3 est caractérisée par un retard du développement : à propos d'un cas clinique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Minh-Tuan HUYNH (1), Valérie LAYET (1)

1. Service de Génétique Médicale, Consultations de génétique, Groupe Hospitalier du Havre, hôpital Jacques Monod, 76290, Montivilliers, Le Havre, France

Mots clefs : délétion intragénique ZYMND11, microdélétion 10p15.3 la plus petite, CGH-array, retard du développement

Résumé :

Les microdélétions submicroscopiques en 10p15.3 ont été déjà rapportées chez les individus ayant un retard du développement. La région critique minimale incluant deux gènes *DIP2C* et *ZMYND11* en 10p15.3 a été bien définie. Par la suite, des variants tronquants du gène *ZMYND11* ont été identifiés dans une cohorte de patients atteints de retard du développement. A noter que les patients porteurs de la microdélétion 10p15.3 ou du variant pathogène du gène *ZMYND11* présentent un phénotype similaire associant une hypotonie, une déficience intellectuelle, une dysmorphie faciale, un retard psychomoteur et du langage, une épilepsie et des troubles du comportement. De plus, seul un patient porteur d'une délétion complète du gène *ZMYND11* a été rapporté et aucun cas de délétion intragénique du gène *ZMYND11*. Nous rapportons ici un enfant de sept ans présentant un retard du développement qui porte la microdélétion *de novo* la plus petite en 10p15.3, emportant la partie 5'UTR et les deux premiers exons du gène *ZMYND11* qui présente un retard du développement. Notre étude contribue donc à élargir le phénotype clinique, le spectre mutationnel du gène *ZMYND11* et confirme que l'haploinsuffisance du gène *ZMYND11* est le principal mécanisme du syndrome microdélétionnel, subtélomérique 10p15.3.

Pièce jointe : Intragénique ZMYND11 Délétion.docx

x27751 : Téléconsultation de génétique au domicile des patients: une pratique attendue et démocratisée par la pandémie de COVID-19

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Allan LANÇON (1, 2), Estelle PETIT (2), Amandine BEAUDOUIN (3), Geoffrey BERTOLONE (1, 2), Amandine BAURAND (1, 2), Salima EL CHEHADEH (2), Claire KASTNER (4), Laurine TEMPÉ (5), Christelle CABROL (6), Chloé TROUVÉ (6), Elise BOUCHER-BRISCHOUX (6), Mélanie BERARD (7), Alexia BURTIN (7), Bruno LEHEUP (7), Axelle RIVIERE (7), Céline POIRSIER (8), Marta SPODENKIEWICZ (8), Lola LISSY (8), Caroline SAWKA (1, 2), Marion ROBERT (1, 2), Christelle THAUVIN-ROBINET (2), Elodie GAUTIER (2), Sophie NAMBOT (1, 2), Juliette PIARD (6), Martine DOCO-FENZY (8), Elise SCHAEFER (4), Laetitia LAMBERT (7), Laurence FAIVRE (2, 1)

1. Oncogénétique, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France
2. Centre de génétique, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
3. Oncogénétique, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France
4. Génétique Médicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
5. Génétique Médicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Centre de Génétique Humaine, CHU Besançon, Besançon, France
7. Génétique Clinique, CHU Nancy, Nancy, France
8. Génétique, CHU Reims, Reims, France

Mots clefs : Téléconsultation; télémedecine; conseil génétique; satisfaction

Résumé :

Les consultations de génétique sont souvent centralisées sur une grande région, ce qui oblige parfois les patients à parcourir de longues distances pour les rejoindre. Certaines consultations, notamment de conseil génétique, ne nécessitent pas d'examen clinique. Pour ces situations, les téléconsultations au domicile du patient sont une alternative intéressante. La pandémie de COVID-19 a accéléré la mise en place des téléconsultations et a totalement ouvert les champs d'usage de ce nouveau mode de consultation. Nous avons ainsi voulu évaluer l'impact des téléconsultations de génétique sur nos patients au travers d'un questionnaire de satisfaction afin d'en optimiser l'usage à long terme.

Les services de génétique de 5 villes du Nord-Est (Dijon, Strasbourg, Nancy, Reims et Besançon) ont contacté la totalité des patients ayant bénéficié d'une téléconsultation, par visioconférence ou par téléphone, entre mars et décembre 2020. Ainsi, 2307 patients ont été sollicités par e-mail ou par courrier afin de compléter un questionnaire en ligne de manière anonyme. Le sexe, le groupe d'âge, le temps de trajet aller-retour et la satisfaction des patients ont été collectés, ainsi que les informations relatives à la consultation réalisée : date, spécialité, mode (visioconférence ou par téléphone) et type (1ère consultation, suivi ou rendu de résultat).

465 patients ont répondu (20%), dont 81% de femmes, et 55% de patients de plus de 40 ans. Dans 53% des cas, les consultations se sont déroulées par téléphone et 56% des cas concernaient un rendu de résultat. Dans 64% des cas, la téléconsultation avait été programmée en remplacement d'une consultation physique en raison de l'épidémie. Le taux de satisfaction était de 96% (excellent 62% ou bon 34%), avec seulement 22% des patients qui auraient préféré une consultation physique, surtout lorsqu'ils habitaient à proximité de l'hôpital. Cependant, la majorité des patients (94%) ont apprécié de ne pas avoir à faire le déplacement, avec une médiane de gain de temps de transport de 1,5 heures, et 69% des patients n'ont pas eu à poser un jour de congé. 90% des patients ont choisi une téléconsultation au-delà de 2h30 de transport, contre 68% en dessous de 30 minutes. Un effet de l'âge a aussi été mis en évidence sur la préférence du type de consultation. 59% des patients de plus de 70 ans ont ainsi choisi une consultation en face-à-face. En revanche, les patients ont été moins souvent accompagnés par des proches que si la consultation avait été réalisée en physique (43% contre 61%). Enfin, aucun effet du déconfinement n'a été observé dans les réponses.

Cette étude montre une satisfaction très élevée des patients pour la téléconsultation durant la pandémie de COVID-19, motivée par le confort et la simplification de l'organisation (pas de déplacement, gain de temps, pas de congé à poser). Ces résultats encouragent l'usage et le développement de l'offre de téléconsultation à long terme en s'adaptant au souhait du patient.

x27842 : Séquençage génomique de nouvelle génération : une aide décisive pour un diagnostic de maladie de Wilson atypique.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Amory JARDEL (1), Aurelia POUJOIS (2), Mathilde RENAUD (3)

1. Neurologie, CHRU de Nancy, NANCY, France
2. Neurologie, Fondation Rostchild, Paris, France
3. Neurologie, CHRU de Nancy, CHRU Nancy, France

Mots clefs : Maladie de Wilson, Séquençage génomique de nouvelle génération, Bilan du cuivre, Cuivre Relatif Echangeable

Résumé :

Résumé

Nous rapportons le cas d'une femme de 42 ans, présentant une dystonie cervicale mobile sporadique, d'aggravation rapidement progressive associée à une ataxie cérébelleuse.

Un séquençage ciblé réalisé 3 ans après le début des symptômes a conduit à l'identification de deux variants pathogènes composites hétérozygotes dans le gène ATP7B confirmant le diagnostic de maladie de Wilson (MW).

Les études répétitives du cuivre sérique et de la céruloplasmine se sont toujours révélées sans aucune anomalie. Le cuivre échangeable était élevé mais le cuivre échangeable relatif (REC) restait dans la fourchette normale. L'IRM cérébrale ne montrait pas les lésions classiques rencontrées dans la maladie de Wilson et l'anneau de Kayser-Fleischer était absent.

Nous soulignons l'intérêt du séquençage de nouvelle génération (NGS), notamment dans la dystonie atypique à évolution rapide chez les patients jeunes, même en cas de bilan cuprique normal et de présentation radiologique non spécifique.

Le NGS a permis de corriger le diagnostic et d'introduire un traitement spécifique.

Pièce jointe : CaseReportMW Version FR.docx

x27843 : Etude du polymorphisme C677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate reductase chez des patients présentant un cancer de l'estomac

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mohammed Mehdi Azzam (1), Karima Sifi (2)

1. Biochimie médicale, CHU Constantine, Constantine, Algérie
2. Biochimie médicale, CHU Constantine, Constantine , Algérie

Mots clefs : Cancer gastrique, MTHFR, Mutation C677T, PCR/RFLP

Résumé :

Introduction

La 5,10 méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) dirige le cycle des folates vers la méthylation de l'ADN et agit directement sur le niveau de synthèse de l'ADN. Cette activité varie selon les polymorphismes de l'enzyme et l'apport alimentaire en folates et le polymorphisme C 677T du gène de la MTHFR.

Le polymorphisme C677T du gène MTHFR qui conduit à la formation d'un variant enzymatique à activité réduite (variant thermolabile), est celui qui a fait l'objet du grand nombre d'études dans le cadre du cancer.

Objectifs :

Déterminer les fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme C677T de la MTHFR dans une population de patients présentant un cancer gastrique (GC) et chez des témoins, tous d'origine Algérienne.

Patients et méthodes

Ont participé à cette étude 18 patients présentant un cancer gastrique et 63 témoins. Ce polymorphisme a été recherché par PCR/digestion par l'enzyme de restriction HinfI.

Résultats

La comparaison des fréquences alléliques chez les témoins et les patients présentant un CG a montré que 61.11% de nos patients ont présenté le génotype C/C, 11.11% le génotype TT et 27.78 % le génotype C/T. Les fréquences des allèles C et T sont respectivement de 75 % et 25 %.

Discussion

Des odds ratio avec un intervalle de confiance ont été calculés à fin de déterminer un lien possible entre le polymorphisme C677T de la MTHFR et le cancer gastrique. Un odds ratio de TT vs CC : OR= 1.05 p = ns a été retrouvé chez nos patients présentant un GC montrant que les porteurs du génotype T/T 677 ne présentent pas d'association significative avec le GC suggérant que les sujets ayant un génotype T/T vs C/C ne sont pas prédisposés à développer un GC par rapport aux sujets porteurs du génotype C/C.

Conclusion

Nos résultats corroborent avec les résultats de certaines études et sont en désaccord avec d'autres qui disent que le génotype T/T est associé au cancer gastrique.

x27849 : Génome trio semi-rapide en postnatal chez des patients hospitalisés en en unités de réanimation et soins intensifs néonatales/pédiatriques : un taux diagnostique de 48 % avec un délai médian de rendu de résultats de 27 jours

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Frédéric Tran Mau-Them (1, 2), Anne-Sophie Denommé-Pichon (1), Hana Safradou (1), Ange-Line Bruel (2, 1), Antonio Vitobello (2, 1), Julian Delanne (3), Aurore Garde (3), Philippine Garret (1), Victor Couturier (1), Valentin Bourgeois (1), Emilie Tisserand (2), Godelieve Morel (4), Marta Spodenkiewicz (5), Chloé Quelin (4), Sophie Naudion (6), Margot Henri (6), Sandra Mercier (7), Pierre-Yves Maillard (8), Elise Schaefer (8), Marie Vincent (9), Bertrand Isidor (9), Laetitia Lambert (10), Charlotte Benigni (10), Alban Ziegler (11), Magalie Barth (11), Mederic Jeanne (12), Melanie Fradin (4), Yannis Duffourd (13), Christophe Philippe (14, 15), Laurence Faivre (3, 2), Christel Thauvin (16, 2)

1. Unité Fonctionnelle 6254 d'Innovation diagnostique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
2. Inserm - Université de Bourgogne UMR1231 GAD, CHU Dijon, Dijon, France
3. Centre de Référence maladies rares « Anomalies du Développement et syndrome malformatifs » de l'Est, CHU Dijon, Dijon, France
4. Service de Génétique Clinique, CHU Rennes, Rennes, France
5. Service de Génétique Clinique, CHU Reims, Reims, France
6. Service de Génétique Clinique, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
7. Service de Génétique Clinique, CHU Nantes, Nantes, France
8. Service de Génétique Clinique, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
9. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
10. Service de Génétique Clinique, CHRU Nancy, Nancy, France
11. Service de Génétique Clinique, CHU Angers, Angers, France
12. Service de Génétique Clinique, CHU Tours, Tours, France
13. Service de Génétique des Anomalies du Développement, CHU Dijon, Dijon, France
14. Laboratoire de Cytogénétique et Génétique Moléculaire, CHU Dijon, Dijon, France
15. Unité Fonctionnelle d'Innovation diagnostique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
16. Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Séquençage de Génome, Réanimation, Unité de soins intensifs

Résumé :

Introduction: Il est estimé que 5.7% des admissions en unités de réanimation et soins intensifs néonatales/pédiatriques (URSI) peuvent être liées à une anomalie chromosomique ou une maladie rare monogénique. Devant des pathologies à révélation pédiatrique précoce et à évolution rapide, dont les causes génétiques sont très hétérogènes, l'obtention d'un diagnostic étiologique est un défi de taille. Pour ces patients, l'obtention d'un diagnostic dans un délai court est d'autant plus importante que la progression de la maladie peut être rapide. En effet, un diagnostic étiologique peut permettre de mieux guider la prise en charge dans le parcours de soins personnalisés. Évaluer la faisabilité et l'apport du séquençage de génome (GS) rapide comme test de première intention plutôt qu'en "dernier recours" semblait donc nécessaire pour ces patients. Quelques études internationales portées par seulement 6 équipes, font état de délais diagnostiques allant d'une médiane de 5 semaines à moins de 2 jours seulement et d'un rendement diagnostique allant de 19% à 80%.

Notre équipe a déjà démontré la faisabilité d'effectuer un GS trio semi-rapide (< 40 jours), avec un taux diagnostique de 54% (37 patients). Nous présentons la suite de ce projet par une étude de l'apport diagnostique et clinique, notamment dans les changements de prise en charge, du GS semi-rapide chez les nouveau-nés/nourrissons en URSI.

Méthodes: Chez des nouveau-nés/nourrissons hospitalisés en URSI, avec suspicion de maladies rares et où l'identification d'une cause serait en mesure de guider la prise en charge, un GS trio a été réalisé dans un délai maximal de 40 jours. Le choix d'un délai semi-rapide s'est effectué pour une maîtrise des coûts de séquence. Seules les variations de classe 5, 4 ou 3+ ont été rendues au clinicien.

Résultats: En 12 mois, 45 nouveau-nés/nourrissons (9 centres) ont été inclus, présentant principalement une encéphalopathie (15/45), un syndrome malformatif (12/45), une hypotonie sévère (4/45) ou une HTAP (3/45). Un diagnostic causal a été posé chez 22/45 patients (48%; 23 SNV et 2 CNV). Nous avons identifié 6 variations 3+ chez 6/45 patients. Le diagnostic étiologique indiquait un pronostic vital défavorable chez 2/22 patients et un pronostic neurodéveloppemental défavorable chez 12/22 ou variable chez 5/22 patients. Le délai médian de rendu, à réception du prélèvement, était de 27 jours. Pour 4/6 variations 3+, des examens complémentaires ont été demandés pour reclasser les variations.

Conclusion: Le GS semi-rapide présente des délais de rendus de résultats intéressants pour adapter la prise en charge des patients hospitalisés en URSI néonatales/pédiatriques. Le taux diagnostique est similaire à celui du GS en délai classique. Cependant, un tel transfert du GS semi-rapide nécessite de conduire en amont une étude économique afin d'appréhender les conséquences en termes de coûts mais également de pratique pour les médecins et de ressenti pour les parents.

x27852 : Analyse par STR d'un cas litigieux de recherche de paternité

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Maha Ben Jemaa (1), AHLEM MSAKNI (2), Dorra Hmida (3), Ali Saad (4), Moez Gribaa (3)

1. Laboratoire d'histologie embryologie, Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax, Sfax, Tunisie
2. service de cytogénétique et de biologie de la reproduction , hospital farhat hached , Sousse, Tunisie
3. service de cytogénétique et de biologie de la reproduction , hopital farhat hached, sousse, Tunisie
4. Service de Cytogénétique et de Biologie de la Reproduction, CHU Farhat Hached Sousse, sousse, Tunisie

Mots clefs : Paternité, STR, CODIS

Résumé :

Introduction :

Les tests de paternité sont basés sur des marqueurs microsatellites commercialisés sous forme de Kits, contenant au moins les marqueurs du CODIS associés à d'autres marqueurs au choix. L'interprétation repose sur le nombre de correspondances entre le père présumé et l'enfant ; l'inclusion nécessite que tous les marqueurs soient identiques, alors que pour exclure la paternité, plus de deux marqueurs devraient différer. Le cas où exactement deux marqueurs diffèrent reste litigieux.

L'objectif de notre étude est de démontrer la difficulté de recherche de paternité dans certaines situations en se limitant aux STR du CODIS.

Patients et méthodes :

Après extraction d'ADN du père présumé, de la mère et de l'enfant, une PCR multiplexe a été réalisée par un Kit de plusieurs marqueurs STR autosomiques. Le produit est migré sur un analyseur génétique (séquenceur d'ADN).

Résultats :

Les analyses par un premier kit, contenant 15 marqueurs microsatellites autosomiques, ont montré que l'enfant a les mêmes allèles que le père présumé à l'exception de deux marqueurs pouvant correspondre à des mutations. Il a été conclu que ; soit le père présumé est le père biologique, soit que le père biologique est un apparenté proche du père présumé.

Un deuxième Kit, contenant 6 marqueurs microsatellites autosomiques en plus, a montré cette fois ci que l'enfant présente 5 allèles différents par rapport au père présumé, ce qui a permis d'exclure la paternité. **Discussion :** Les loci STR constituent des marqueurs de choix dans la recherche de filiation. Dans notre cas, l'utilisation de 15 STR autosomiques n'a pas permis de trancher entre une inclusion ou une exclusion. En effet, deux marqueurs différents entre le père présumé et l'enfant signifient soit l'exclusion soit une inclusion avec une double-mutation. Cette situation a justifié le recours à des marqueurs autosomiques supplémentaires qui ont permis de trancher. **Conclusion :**

Les STR du CODIS sont généralement suffisants dans les tests de paternité. Cependant, ils peuvent parfois ne pas être concluants pour fournir des décisions fiables. Les cas ambigus, en particulier impliquant des mutations ou des apparentés proches, indiquent le recours à d'autres marqueurs en plus.

x27853 : Tests présymptomatiques chez les mineurs à risque de la maladie de von Hippel-Lindau : retour sur 10 ans d'expérience et sur l'adhésion au suivi après test**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Roseline Vibert (1), Khadija Lahlou-Laforêt (2, 3), Maryam Samadi (3), Valérie Krivosic (3, 4), Thomas Blanc (5), Laurence Amar (3, 6), Nelly Burnichon (1, 3), Caroline Abadie (3, 7), Stéphane Richard (3, 8), Anne-Paule Gimenez-Roqueplo (1, 3)

1. Service de Génétique, AP-HP, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
2. Service de Psychiatrie de Liaison, AP-HP, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
3. Réseau National pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa), AP-HP, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France
4. Service d'Ophtalmologie, AP-HP, Hôpital Lariboisière, Paris, France
5. Service de Chirurgie Pédiatrique, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
6. Service d'Hypertension Artérielle, AP-HP, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
7. Unité d'Oncogénétique, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France
8. EPHE, PSL Université, 75015 Paris, and CNRS UMR 9019, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, 94800 Villejuif, PSL Université et Gustave Roussy, Paris et Villejuif, France

Résumé :

La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) est un des plus fréquents syndromes de prédisposition au cancer, avec une pénétrance élevée, liée aux variants pathogènes dans le gène *VHL*. Environ un cinquième des enfants porteurs d'un variant pathogène dans *VHL* présentent des manifestations détectables et curables de la maladie à l'âge de 15 ans. En France, le test génétique présymptomatique de la maladie de VHL est recommandé à partir de l'âge de 5 ans. Le manque d'observance au programme de surveillance des porteurs d'un variant pathogène de *VHL* demeure problématique, et incite donc à trouver des solutions pour améliorer l'adhésion au suivi. Le vécu du dépistage génétique présymptomatique par les enfants et leurs parents influence très probablement l'adhésion future au programme de surveillance chez les porteurs d'un variant pathogène.

Depuis les années 2000, les tests génétiques présymptomatiques chez les sujets mineurs, à risque de phéochromocytomes et/ou paragangliomes héréditaires et autres tumeurs neuroendocrines, sont réalisés à la consultation multidisciplinaire dédiée aux Cancers rares de l'Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris). Le protocole multidisciplinaire spécifique aux mineurs comporte trois étapes : préparatoire avec les parents, réalisation du test génétique et annonce du résultat à l'enfant et ses parents.

Nous avons mené une étude rétrospective sur les mineurs à risque pour la maladie de VHL, testés de 2010 à 2020, afin d'évaluer l'adhésion au suivi au sein du Réseau National de Référence pour les Cancers Rares de l'Adulte (PREDIR) des mineurs identifiés comme étant porteurs du variant pathogène de *VHL* identifié chez leur apparenté et le bénéfice de ce suivi par la détection et la prise en charge de lésions tumorales syndromiques.

Trente-quatre enfants ont bénéficié d'un test génétique présymptomatique pour la maladie de VHL (âge moyen 8,5 ans). L'ensemble des 16 enfants ayant hérité du variant pathogène familial et adressés au réseau PREDIR, suivait toujours le programme de surveillance après une médiane de 41 mois. Les examens de suivi ont permis de détecter 11 tumeurs (4 phéochromocytomes, 6 hémangioblastomes et 1 tumeur du sac endolymphatique) chez 6 enfants, 4 ont été traités chirurgicalement avec une évolution clinique favorable.

Ces données suggèrent qu'une procédure spécifique et adaptée pour la réalisation des tests génétiques présymptomatiques chez les enfants à risque pour la maladie de VHL, ainsi qu'un suivi, organisé au sein d'un réseau regroupant des experts spécialisés dans la prise en charge de la maladie, favorisent une adhésion complète au protocole de surveillance.

Pièce jointe : Abstract assises_VIBERT.docx

x27857 : Phénotypes neurologiques et devenir cognitif des patients porteurs de variants WDR62

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lyse RUAUD (1, 2), Séverine DRUNAT (3, 2), Monique EL MALEH (4), Anais ERNAULT (1), Sophie GUILMIN CREPON (5), Yline CAPRI (1), Lionel VAN MALDERGEM (6, 7), Camille ENGEL (8, 7), Cécilia ALTUZARRA (9), Charlie LAMIDIEU (9), Allan BAYAT (10), Stéphanie MOORTGAT (11), Karine PELC (12), Isabelle MAYSTADT (13), Marc ABRAMOVICZ (14), Isabelle PIRSON (15), Sarah DUERINKX (15), Nino ROSTOMASHVILI (16), Christiane ZWEIER (17), Rami ABOU JAMRA (18), Imke LORENZ (19), Damien HAYE (20), Khaoula ZAAFRANE KHACHNAOUI (21), Sandrine VAESSEN (22), Laurent SERVAIS (23), Emilio DI MARIA (24, 25), Juergen KOHLHASE (26), Thomas BAST (27), Najoua MILADI (28, 29), Selma DALI (30), Vincent EL GHOUZZI (31), Stéphane AUVIN (32, 2), Alain VERLOES (1, 2), Sandrine PASSEMARD (1, 2)

1. Service de génétique clinique, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris, France
2. , Université de Paris, Neurodiderot, Inserm, Paris, France
3. Service de génétique moléculaire, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris, France
4. Service d'imagerie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris, France
5. Guilmin Crepon, APHP, Hôpital Robert Debré, Paris, France
6. Centre de génétique humaine, CHRU de Besançon, Besançon, France
7. , Université de Bourgogne-Franche Comté, Besançon, France
8. Centre de Génétique Humaine, CHRU de Besançon, Besançon, France
9. Service de pédiatrie, CHRU Besançon, Besançon, France
10. Danish Epilepsy Centre, Filadelfia, Dianalund, Danemark
11. Centre de Génétique Humaine, Institut de Pathologie et Génétique, Charleroi, Belgique
12. , Neuromuscular Centre of Reference, Bruxelles, Belgique
13. Centre de Génétique Humaine, Institut de Pathologie et Génétique, Charleroi, Belgique
14. Service de Médecine Génétique, Institut de Pathologie et Génétique, Genève, Suisse
15. , Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et moléculaire (IRIBHM), Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique
16. Service de génétique clinique, APHP, Hôpital Robert Debré, Paris, France
17. Institute of Human Genetics, Friedrich-Alexander-Universität Erlanger-Nürnberg, Erlangen, Allemagne
18. Institute of Human Genetics, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Allemagne
19. Department of Pediatrics, Division of Neuropediatrics, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Allemagne
20. Service de génétique, CHRU Nice, Nice, France
21. Service de génétique, CHU Nice, Nice, France
22. Centre de génétique humaine, Hôpital de La Citadelle, CHU de Liège, Liège, Belgique
23. Neuromuscular Reference Center, Hôpital de La Citadelle, CHU de Liège, Liège, Belgique
24. Unit of Medical Genetics, Galliera Hospital, Gênes, Italie
25. Department of Health Sciences, University of Genova, Gênes, Italie
26. , SYNLAB Center for Human Genetics, Freiburg, Allemagne
27. , Children's Hospital, Epilepsy Center Kork, Kehl, Allemagne
28. Service de neurologie pédiatrique, Magreb Médical, Tunis, Tunisie
29. , Université de Tunis El Manar, Tunis, Tunisie
30. , La Marsa, Tunis, Tunisie
31. , Université de Paris, UMR 1141 NEURODIDEROT, INSERM, Paris, France
32. Service de neurologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Résumé :

La microcéphalie primitive autosomique récessive (MCPH) est une maladie rare du développement caractérisée par une diminution du volume cérébral. *WDR62* est le 2^{ème} gène le plus fréquemment impliqué, après *ASPM*. Les patients rapportés dans les toutes premières publications en 2010 avaient un phénotype sévère comprenant un retard de développement important, une microcéphalie, des malformations cérébrales majeures et une épilepsie. Depuis, 137 cas ont été rapportés sur le plan moléculaire, mais le phénotype clinique y est peu détaillé. En particulier, l'absence de données sur le développement moteur et intellectuel de ces patients rend difficile le conseil génétique, notamment lorsque la microcéphalie est découverte en anténatal.

Nous avons analysé le phénotype de 17 patients avec des variants *WDR62* issus d'une cohorte internationale que nous avons comparés aux 59 familles déjà décrites. Il s'agit de la plus grande cohorte publiée avec des données précises sur le plan neurodéveloppemental, cognitif et de l'imagerie cérébrale. Les variants *WDR62* de ces 17 patients ont été identifiés par différentes techniques de biologie moléculaire (séquençage Sanger, panel ciblé de gènes de microcéphalie, exome) et nous rapportons 14 nouveaux variants. Les malformations cérébrales à type de pachygyrie, hétérotopies neuronales, schizencéphalie et microlissencéphalie étaient présentes chez 11/15 patients. Le QI total moyen des 11 patients qui ont pu être évalués était de 51.8 (± 12.6 DS, rang : 40-70). La déficience intellectuelle était sévère chez 4 patients, modérée chez 4 et légère chez 3 patients. L'échelle de Vineland obtenue chez 10 patients a montré des scores faibles en communication et motricité (moyenne : 38.29 ± 7.74 DS ; 37.71 ± 5.74 SD) mais de meilleures performances en sociabilisation (47.14 ± 12.39 SD). Leur autonomie dans les activités de la vie quotidienne était significativement préservée par rapport à leurs capacités de communication ($p=0.0012$, one-way-ANOVA). Un patient a développé une ataxie progressive à l'adolescence.

Les capacités cognitives des patients *WDR62* sont donc plus préservées qu'attendu. Cependant l'apparition d'une ataxie progressive chez un patient doit encourager le suivi à long terme de ces patients qui pourraient montrer des signes de neurodégénérescence avec l'âge.

x27858 : DIACCIMEX : A la recherche d'un diagnostic prénatal non invasif (DPNI) de maladies à expansion de triplets.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Laure Cayrefourcq (1), Cathy Liautard-Haag (2), Marina Lamairia (2), Ghislain Durif (3), Charles Van goethem (2, 4), David Baux (2), Sandra Pierredon (2), Céline Moutou (5), Marion Imbert-Bouteille (2), Emmanuelle Haquet (6), Jacques Puechberty (6), Marjolaine Willems (6), Nicolas Molinari (7), Cécile Zordan (8), Virginie Dorian (8), Caroline Rooryck-Thambo (8), Cyril Goizet (8), Annabelle Chaussenot (9), Cecile Rouzier (9), Amandine Bourreau-Wirth (9), Laetitia Monteil (10), Patrick Calvas (10), Claire Miry (11), Romain Favre (11), Yuliya Petrov (12), Philippe Khau van kien (12), Elsa Le boette (13), Melanie Fradin (13), Catherine Alix-Panabieres (1), Claire Guissart (2), Marie-Claire Vincent (2, 4)

1. Laboratory of Rare Human Circulating Cells (LCCRH), University Medical Center of Montpellier , Montpellier, France
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Insitut Universitaire de Recherche Clinique, Montpellier, France
3. IMAG, Université de Montpellier, CNRS, Montpellier, France
4. U1046 Inserm - UM PhyMedExp, Insitut Universitaire de Recherche Clinique, Montpellier, France
5. Laboratoire de Diagnostic Préimplantatoire , Hopitaux Universitaires de Strasbourg, strasbourg, France
6. Département de Génétique Médicale, Maladies Rares et Médecine Personnalisée, Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs., Université de Montpellier, CHU de Montpellier, Montpellier, France
7. DIM, CHU Montpellier - Hopital la Colombière, Montpellier, France
8. Service de Génétique Médicale, Groupe Hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
9. Service de Génétique Médicale, Centre de référence des maladies mitochondriales , Hopital de l'Archet , Nice, France
10. Service de Génétique Médicale, CHU de Toulouse, toulouse, France
11. Department of Maternal Fetal Medicine, Strasbourg University Hospital , strasbourg, France
12. Laboratoire de Cytologie Clinique et Cytogénétique, CHU de Nimes, Nimes, France
13. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier de Saint Briec, Saint Briec, Saint Briec, France

Mots clefs : DPNI, maladies à expansion de triplets, NGS, 10xgenomics, Steinert, Huntington

Résumé :

Contexte _Le diagnostic prénatal non invasif (DPNI) des maladies monogéniques à partir de l'ADN foetal circulant (ADNc), a été appliqué avec succès à un nombre limité de ces maladies (hyperplasie congénitale des surrénales, hémophilie, mucoviscidose, thalassémie, hémophilie ...). Toutefois toutes les mutations ne peuvent pas être étudiées par génotypage direct, en particulier les mutations à expansion de triplets (e.g., dystrophie myotonique de type 1 (DMPK), maladie de Huntington (HD), syndrome de l'X fragile (FRAXA)...). Il est difficile de séquencer l'allèle avec les expansions de répétition de triplets (CTG, CAG et CCG) et de réaliser un phasage direct autour de l'expansion. L'objectif de notre étude DIACCIMEX est d'évaluer des méthodes solutionnant cette problématique.

Méthodes _Ce projet a permis d'inclure 60 couples à risque de transmettre une maladie à expansion de triplets (*DMPK, HTT, FMR1*). Quarante-et-un couples ont bénéficié d'une analyse moléculaire type I ou type II ou type I et II : I) Analyse par TP-PCR, PCR multiplex et analyse de fragments des Cellules Foetales Trophoblastiques Circulantes (CFTC) isolées à partir du sang maternel (voir Cayrefourcq *et al*, Sci Rep. 2020) II) Analyse de l'ADN libre circulant par capture ciblée des régions d'intérêt (SureSelect XT HS / XT Low Input Agilent) associé au génotypage et phasage des haplotypes parentaux autour de l'expansion de triplets, selon la méthode de 10X Genomics (linked-reads) puis séquençage des bibliothèques par NextSeq (Illumina). Des analyses bio_informatiques et statistiques, analyses bayésiennes, ont été spécifiquement développées pour permettre de déterminer le statut du fœtus à partir des données obtenues.

Résultats _L'analyse de type I a été effectuée chez 27 couples, un seul résultat DPNI a été concluant. Les CFTC sont rares et semblent être dans un état de dégradation apoptotique aléatoire responsable de nombreux Allèles DropOut (ADO) (Cayrefourcq *et al*, Sci Rep. 2020). L'analyse de type II a été effectuée chez 14 couples à risque (7 HD, 5 DMPK, 2 FRAXA), 4 résultats de DPNI ont été concluants (3 fœtus atteints (1 DMPK, 2 HD) et un fœtus indemne (DMPK)). Les analyses bayésiennes n'ont pu être finalisées pour les autres couples du fait d'un phasage partiel des haplotypes parentaux (peu de SNP informatifs) et d'un défaut de calcul de la fraction foetale. Le génotypage des sujets porteurs de l'expansion CGG (FRAXA) n'a pas été possible par mauvais alignement des reads dans cette région.

Conclusions _Les résultats de l'étude des CFTC ne sont pas en faveur de l'utilisation en diagnostic de l'approche proposée. La méthode indirecte basée sur l'haplotypage des ADN génomiques parentaux sans cas index par le séquençage long fragment (linked-reads ; 10X genomics) associé au séquençage ciblé de l'ADN du plasma maternel représente une des alternatives possibles mais doit encore faire face à des défis techniques et à la nécessité d'optimiser les analyses bio-informatiques complexes.

Pièce jointe : 210921_Abstract.docx

x27860 : Apport du NGS pour la confirmation et la caractérisation moléculaire d'une duplication isolée de l'exon 18 du gène DMD, dans un contexte familial de grossesse.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marion LARRIEUX (1), Corinne THEZE (1), Charles VAN GOETHEM (1), Ulrike WALTHER-LOUVIER (2), Marie-Claire VINCENT (1, 3), Michel KOENIG (1, 3), Mireille COSSEE (1, 3)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France
2. Service de Neuropédiatrie et Centre de référence des Maladies Neuromusculaires AOC (Atlantique-Occitanie-Caraïbe), Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France
3. PhyMedExp, équipe 5, Laboratoire de Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et des muscles, Université de Montpellier, INSERM, CNRS, Montpellier, France

Mots clefs : NGS, capture, IGV, duplication, tandem, fragment de jonction, maladie rare, DMD, diagnostic prénatal

Résumé :

La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie génétique rare causée en majorité par des grands réarrangements dans le gène *DMD* porté par le chromosome X.

Nous décrivons le cas d'un jeune garçon avec un retard de langage et une perte presque totale de la marche à l'âge de 9 ans, pour qui les résultats de l'immunomarquage de la biopsie musculaire révèlent une diminution significative de marquage de la dystrophine et indiquent une probable DMD. La maman était enceinte d'un garçon au moment du diagnostic.

L'analyse par MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) a mis en évidence une duplication isolée de l'exon 18. Toutefois, l'analyse de confirmation par PCR fluorescente semi-quantitative, réalisée systématiquement en cas de duplication d'un seul exon, n'a pas confirmé ce résultat. Nous avons donc réalisé un séquençage nouvelle génération (NGS) après capture de gènes (Roche[®]) permettant de séquencer les exons et 50 pb de séquences introniques flanquantes. Les résultats ont confirmé la présence d'une duplication de l'exon 18, survenue « de-novo » chez le Cas index. L'alignement par un logiciel de visualisation de données génomiques (IGV) a permis de définir précisément les coordonnées génomiques du réarrangement, sa taille (13 847pb) et son orientation en tandem.

Le NGS a ainsi permis de confirmer le diagnostic, de caractériser précisément la duplication, et de comprendre l'absence de mise en évidence par PCR de la duplication (une des deux bornes introniques étant très proche de l'exon 18, l'amorce correspondante pour la PCR était extérieure à la région dupliquée). Le séquençage Sanger du fragment de jonction a permis de confirmer ce résultat et de l'utiliser en technique complémentaire à la MLPA pour la poursuite de l'étude familiale, notamment pour le diagnostic prénatal.

Pièce jointe : assises_abstract_ML.pdf

x27863 : Étude d'une grande famille présentant un syndrome "Hyperparathyroidism-Jaw Tumor syndrome " avec une délétion du troisième exon de CDC73 : aspects clinique et moléculaire.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lauriane Le collen (1, 2), Sara Barraud (1, 3), Antoine Braconnier (4), Lucie Coppin (5), Dominique Zachar (6), Camille Boulagnon (7), Sophie Deguelte (8), Pierre François Souchon (9), Marta Spodenkiewicz (10), Céline Poirsier (10), Sébastien Aubert (11), Marie Françoise Odou (12), Brigitte Delemer (1, 3)

1. Diabétologie endocrinologie, CHU REIMS, Université de Reims, Reims, France
2. Inserm/CNRS UMR 1283/8199, Institut Pasteur de Lille, Lille, France
3. CRESTIC EA 3804, UFR Sciences Exactes et Naturelles, Moulin de La Housse, BP 1039, 51687, CHU REIMS, Université de Reims Champagne Ardenne, Reims, France
4. Néphrologie, Université de Reims, Reims, France
5. CNRS, Inserm, UMR9020-U1277 - CANTHER - Cancer - Heterogeneity Plasticity and Resistance to Therapies, F-59000, CHU Lille, Lille, France
6. Anatomopathologie, Université de Reims, Reims, France
7. Anatomopathologie, Université de Reims, Reims, France
8. Service de chirurgie digestive, Université de Reims, Reims, France
9. Pédiatrie, Université de Reims, Reims, France
10. Génétique Médicale, Université de Reims, Reims, France
11. Anatomopathologie, Université de Lille, Lille, France
12. Inserm, U1286 - Infinite - Institute for Translational Research in Inflammation, F-59000, Univ. Lille, CHU Lille, Lille, France

Mots clefs : HRPT2, CDC73, Hyperparathyroidism, Jaw Tumors, théorie 2 hits Knudson

Résumé :

Introduction : Le syndrome d'hyperparathyroïdie primaire-tumeur mandibulaire (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, HPT-JT) est lié à un variant délétère hétérozygote du gène *CDC73* (=HRPT2, gène suppresseur de tumeur).

Les atteintes cliniques classiquement associés à ce syndrome sont l'hyperparathyroïdie (HPT) sur adénome ou sur carcinome parathyroïdien et les fibromes ossifiants de la mâchoire. D'autres atteintes peuvent être associées dont une atteinte rénale (kystes, néphrocalcinose), des tumeurs utérines (adénofibrome, adénosarcome, adénocarcinome) et autres tumeurs.

Patients et Méthodes : Nous avons recueilli les données médicales et génétiques de 7 hommes et 6 femmes issus d'une même famille (4 générations), porteurs d'un variant délétère dans le gène *CDC73* impliqué dans l'HPT-JT.

Résultats : L'analyse génétique effectuée dans cette famille a identifié dans le gène *CDC73* (NM_024529) une délétion de l'exon 3, déjà rapportée par une équipe : c.(237+1_238-1) _ (307+ 1_308-1) del; p.(?)

L'âge médian du diagnostic d'atteinte en lien est de 37±13ans.

Parmi les 13 patients, 5 hommes et 2 femmes ont présenté une HPT. L'âge du diagnostic d'HPT le plus précoce était de 13 ans (39±14.5ans). Les taux médians de calcium plasmatique et de PTH étaient respectivement de 3,13±0,7mmol/L et 115±406 pg/ml. Les 7 patients ont eu une résection d'un adénome parathyroïdien unique. Une seule récurrence est survenue 7 ans après la chirurgie. Aucun carcinome parathyroïdien n'a été rapporté à ce jour ; 2 adénomes parathyroïdiens atypiques ont été découverts. Nous avons identifié un variant somatique supplémentaire du gène *CDC73* dans 2 tumeurs.

57,1% des patients avec HPT ont présenté une complication rénale secondaire à l'hypercalcémie : 3 lithiases urinaires, 2 néphrocalcinoses, une insuffisance rénale terminale.

Deux patients avaient des fibromes ossifiants de la mâchoire, dont un seul associé à une HPT.

Deux cas de kystes rénaux et un seul polype utérin ont été rapportés. L'expressivité variable du phénotype a été illustré par le tableau clinique de jumeaux monozygotes : hypercalcémie aiguë, insuffisance rénale et fibrome ossifiant chez l'un des jumeaux, adénome parathyroïdien normocalcémique chez l'autre.

La pénétrance dans cette famille est estimée à 50% à 40 ans, sans sexe ratio retrouvé dans notre étude.

Conclusion : Nous rapportons une famille porteuse d'une délétion de l'exon 3 du gène *CDC73*, avec une variabilité d'expression intra-familiale y compris entre jumeaux monozygotes. Le phénotype est caractérisé par une hypercalcémie élevée avec des répercussions néphrologiques délétères pouvant conduire à une transplantation. L'apparition et l'intensité de l'HPT restent imprévisibles, le diagnostic le plus précoce est à 13 ans dans cette famille.

Aucun carcinome parathyroïdien n'a été observé, uniquement des adénomes et 2 atypiques. Un «double hit» a été mis en évidence pour deux adénomes, mécanisme pouvant être impliqué dans l'apparition des différentes tumeurs.

Pièce jointe : assises CDC73 HPT JT Syndrome.docx

x27865 : Les avancées du réseau de prise en charge multidisciplinaire des personnes à risque génétique de cancers en Pyrénées-Occitanie

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

KARINE GORDIEN (1), Charlotte MOREL (2), AMANDINE GALINIER (3), EDITH CHIPOULET (3), JONATHAN GRONDIN (3), Gaëlle COLLET (3), MATHILDE MARTINEZ (4), ANNE STAUB (3), CHRISTINE TOULAS (5), BERENICE BOULET (6), PIERRE VANDE PERRE (3), Ayman AL SAATI (5), ERIC BAUVIN (7), DELPHINE BONNET (3), LAURENCE GLADIEFF (3), ROSINE GUIMBAUD (3)

1. , ONCO-OCCITANIE, TOULOUSE, France
2. Onco-Occitanie, Onco-Occitanie, TOULOUSE, France
3. Oncogénétique, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole, TOULOUSE, France
4. Oncologie, Clinique Pasteur, TOULOUSE, France
5. Laboratoire d'Oncogénétique, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole, TOULOUSE, France
6. Radiologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole, TOULOUSE, France
7. Onco-Occitanie, ONCO-OCCITANIE, TOULOUSE, France

Mots clefs : Oncogénétique, réseau, surveillance

Résumé :

Le réseau de prise en charge des personnes à risque GENETique de Cancer en PYrénées-Occitanie (GENEPY) a été mis en place en 2016 suite à un appel à projet de l'INCa. Ce réseau, s'appuyant sur une collaboration entre professionnels libéraux et hospitaliers, facilite et améliore le suivi et la prise en charge des personnes prédisposées héréditairement aux cancers du sein et de l'ovaire ou aux cancers colorectaux et de l'endomètre.

L'objectif de ce travail est de présenter les principales évolutions du réseau depuis 2 ans.

Après l'évaluation du dispositif, plusieurs actions ont été mises en place pour améliorer et faciliter notre rôle de réseau de suivi sur trois axes identifiés : le suivi, la communication et la formation.

Concernant le suivi des patients, nous avons facilité leur identification par les professionnels en mettant en place une carte d'adhésion. Cette carte est également un moyen utilisé pour rappeler la nécessité d'adresser les comptes rendus des examens de suivi à la cellule de coordination. Des arbres décisionnels complètent ce dispositif afin de guider, surveiller ou alerter les patients en fonction des résultats de ces examens.

Des contacts téléphoniques réguliers auprès des personnes prédisposées ont été intégrés à des moments clés du parcours.

De nouveaux supports de communication à destination des patients et des professionnels ont été créés et diffusés. De plus, des informations flash et une lettre d'information annuelle dédiée complètent notre communication.

La formation a été intensifiée par la mise à jour et la diffusion des référentiels de bonnes pratiques et l'organisation d'un webinaire dédié.

Depuis l'ouverture du réseau, 369 professionnels sont adhérents, 792 patients ont été inclus, 43 RCP ont eu lieu avec 654 dossiers présentés. 876 Plans Personnalisés de Suivi (PPS) ont été élaborés.

Depuis l'été 2019, la carte d'adhésion est en place et a été adressée à l'ensemble des patients. Son impact est positif puisque nous observons une augmentation significative du nombre de comptes rendus envoyés et une forte diminution des relances (-78%) pour obtenir les résultats d'examen.

Depuis janvier 2021, la mise en place de conduites à tenir en fonction des résultats est effective et a donné lieu pour 24 patients (4% de l'effectif) à une surveillance ajustée : 67% avec un contrôle rapproché, 21% avec un examen complémentaire et 13% avec une prise en charge carcinologique.

Une interlocutrice unique, des contacts téléphoniques réguliers, de nouveaux supports et l'envoi de plus de 400 courriers relatifs aux moments clés du suivi, ainsi que des campagnes de communication ont permis l'amélioration du suivi (81% de suivi à jour en janvier 2021) et la communication auprès de nos adhérents.

Depuis 2 ans, GENEPY a évolué pour améliorer et faciliter le suivi des personnes prédisposées. Ces transformations ont permis de parfaire le dispositif et de mettre en place le suivi de nouveaux syndromes : Li-Frauméni et Cowden dès septembre 2021.

Pièce jointe : GENEPY_Abstract_AGHM_2021_VF.pdf

x27868 : Laminopathie familiale atypique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Clarisse BILLON (1, 2), Albert HAGEGE (3, 4), Nicolas DUPIN (5, 4), Jean Michael MAZZELLA (6), Khadija LAFORET (6, 7), Karim WAHBI (6, 8), Xavier JEUNEMAITRE (9, 2)

1. Laboratoire de Génétique, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris , Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
2. Inserm, PARCC, Université de Paris, Paris, France
3. Cardiologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
4. INSERM, U970 PARCC, Université de Paris, Paris, France
5. Dermatologie, Hôpital Cochin, paris, France
6. Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
7. DMU Psychiatrie et Addictologie, Psychiatrie de l'adulte, Université de Paris, Paris, France
8. Cardiologie, Hôpital Cochin, paris, France
9. Centre de référence des maladies vasculaires rares, Département de Génétique, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris , Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France

Mots clefs : Laminopathie, onychodystrophie

Résumé :

Les laminopathies, dues à une variation pathogène du gène *LMNA*, représentent un groupe de pathologies génétiques de phénotype hétérogène et de transmission principalement autosomique dominante. De nombreux tissus peuvent être touchés qu'ils soient musculaires, adipeux ou nerveux, expliquant la grande variabilité clinique. L'atteinte la plus fréquente est celle des muscles striés et du myocarde. Les cardiomyopathies dilatées (CMD) consécutives sont dans la plupart des cas associées à des troubles conductifs d'aggravation progressive avec un risque élevé de mort subite. Une autre atteinte fréquente est celle des tissus adipeux, lipodystrophie primitive pouvant être associée à une dyslipidémie, un diabète, une atteinte hépatique ou encore des troubles endocriniens. Les syndromes de vieillissement prématuré, majoritairement létaux, associent retard de croissance, lipoatrophie et atrophie cutanée, et ostéoporose généralisée. De nombreuses formes atypiques et chevauchantes ont été rapportées. Nous décrivons ici une laminopathie familiale atypique combinant atteintes multiples et unguéale.

Une CMD sévère a été identifiée chez un homme de 27 ans avec antécédents de dyslipidémie, d'hypoandrogénie et ostéoporose dès 45 ans, anomalies de pigmentation cutanée, mains fines et acrogériques, dyshidrose et onychodystrophie des pieds et des mains. Parmi ses 4 enfants, deux présentent des anomalies des extrémités (mains fines et courtes, légère onychodystrophie, sans anomalie cardiaque). Son frère a présenté une atteinte similaire avec CMD diagnostiquée à l'âge de 34 ans, dyslipidémie, diabète, polyarthrite rhumatoïde et ostéoporose, hypothyroïdie et cirrhose hépatique d'origine mixte. Le fond d'œil a montré une importante sinuosité des veines et artères ophtalmiques. L'examen dermatologique a retrouvé une acrogérie des mains associée à une onychodystrophie marquée d'allure lichénienne associant des stries longitudinales et des fissures avec pterygion et onycholyse distale. Aucune anomalie cardiaque n'a été retrouvée lors du dépistage de ses trois enfants âgés de 19, 23 et 25 ans. Les deux filles atteintes présentaient une petite taille et une maigreur constitutionnelle (IMC à 15.2 et à 14.1 kg/m²), une dyshidrose, et des mains fines à tendance acrogérique avec dystrophie unguéale. L'analyse génétique a permis d'identifier une variation pathogène du gène *LMNA* (c.1003C>T, p.(Arg335Trp)), ségrégeant avec l'atteinte unguéale. Les membres de cette famille, ayant bénéficié du dépistage familial au cours d'une consultation multidisciplinaire, avaient intuitivement anticipé les résultats génétiques en fonction de la présence ou non de l'atteinte unguéale.

Ce cas familial illustre la très grande variabilité clinique des laminopathies et ses atteintes multiples. Plus spécifiquement, ce variant faux-sens R335W du gène *LMNA* est associé à différentes présentations phénotypiques. Nous rapportons ici pour la 1^o fois son association avec une onychodystrophie.

Pièce jointe : Abstract Assises 2022 - Poster.docx

x27872 : Un nouveau cas de déficience intellectuelle syndromique liée au gène TLK2

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Annick Toutain (1), Marie-Laure Vuillaume-Winter (1, 2), Marie-Pierre Moizard (1), Anne-Sophie Fergon (3), Hubert Lardy (4)

1. Service de Génétique, CHU de Tours, Tours, France
2. iBrain, UMR1253, Inserm, Université de Tours, Tours, France
3. Service de Neuropédiatrie et Handicaps, CHU de Tours, Tours, France
4. Service de Chirurgie Viscérale et Plastique Pédiatrique, CHU de Tours, Tours, France

Mots clefs : Déficience intellectuelle, gène TLK2

Résumé :

L'implication du gène *TLK2* (Tousled-like kinase 2) dans les troubles neurodéveloppementaux, date de 2016 avec la publication par Lelieveld *et al.* d'une première série de 5 patients porteurs de variants hétérozygotes de novo. Le phénotype de cette nouvelle entité a été décrit dans un 2^{ème} article en 2018, par l'analyse de 38 patients porteurs de variants hétérozygotes, majoritairement des variants tronquants perte de fonction. Depuis cette date un seul autre article a été publié et rapportait un cas de déficience intellectuelle sévère avec un variant faux-sens homozygote. Nous décrivons ici une nouvelle patiente atteinte d'une forme syndromique de déficience intellectuelle liée au gène *TLK2*.

Il s'agit d'une fillette de 6 ans ½, 2^{ème} d'une fratrie de 2 enfants et née de parents non apparentés en bonne santé, sans histoire familiale particulière. Elle est née à 40 SA après une grossesse spontanée de déroulement normal, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine et des mensurations néonatales normales. Une constipation opiniâtre, notée précocement et nécessitant un traitement médicamenteux permanent, a été mise sur le compte d'une antéposition anale ne relevant pas d'une intervention chirurgicale. Au cours du suivi pédiatrique des éléments de dysmorphie faciale avec notamment un ptosis bilatéral ont été notés, ainsi qu'un retard psychomoteur global (marche acquise à 2 ans, associations de 3-4 mots à 4 ans) et d'importants troubles de l'oralité. Après un suivi au CAMSP, un maintien en maternelle a été décidé en attente d'une admission en IME. Aucun autre élément malformatif n'a été noté : échographie abdominale, radiographies de squelette, audiométrie et IRM cérébrale normales, examen ophtalmologique normal en dehors d'une hypermétropie et un astigmatisme modéré. Le caryotype standard et l'ACPA se sont révélés normaux. Un séquençage à haut débit d'exome en trio a mis en évidence un variant faux-sens de novo de l'exon 20 du gène *TLK2* (NM_001284333.1 :c.1889G > C ; p.(Gly630Ala)). Lors du dernier examen à l'âge de 6 ans 9/12, la patiente présentait une taille à -2 DS, un PC à -1,5 DS, une dysmorphie craniofaciale, des plis palmaires anormaux, une hyperlaxité articulaire avec des pieds plats, des difficultés de motricité globale et fine, un langage fait de petites phrases difficilement intelligibles, et elle n'était toujours pas autonome pour la vie courante. Ce tableau clinique est concordant avec le phénotype des patients porteurs de variants pathogènes de *TLK2*. Une comparaison des signes observés chez notre patiente et ceux de la littérature est présentée.

x27877 : Découverte incidentale sur une analyse de caryotype d'une prédisposition aux cancers sein/ovaire liée à une translocation du gène BRCA1.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Manon REDA (1), Caroline Jacquot Sawka (2, 3), Joanna Sokolowska (4, 5), Céline Bonnet (4, 6), Nathalie Marle (7), Myriam Bronner (4, 6), Brigitte Leotard (4, 6), Stéphanie Cacciatore (4, 6), Amandine Baurand (8, 9), Patrick Callier (10, 9), Aline Saunier (4, 6), Philippe Jonveaux (4, 6), Antonio Vitobello (11, 12), Martin Chevarin (11), Yannis Duffourd (11), Laurence Faivre (8), Sophie Nambot (8)

1. , , DIJON, France
2. Centre de Génétique, CHU de Dijon, DIJON, France
3. , Université de Bourgogne, DIJON, France
4. Laboratoire de Génétique, CHRU Nancy, Nancy, France
5. INSERM U-954, CHRU Nancy, Nancy, France
6. INSERM U-954, Université de Lorraine, Nancy, France
7. Laboratoire de Cytogénétique, CHU Dijon, Dijon, France
8. Centre de Génétique, CHU de Dijon, Dijon, France
9. , Université de Bourgogne, Dijon, France
10. Laboratoire de Génétique chromosomique et moléculaire, CHU de Dijon, Dijon, France
11. INSERM UMR 1231 GAD, Université de Bourgogne, Dijon, France
12. UF Innovation en diagnostic génomique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : BRCA1, translocation, cancer du sein, cancer de l'ovaire, caryotype, oncogénétique**Résumé :**

Introduction L'analyse moléculaire des gènes *BRCA1/2* est actuellement réalisée à la recherche d'une prédisposition génétique aux cancers sein/ovaire devant des antécédents personnels ou familiaux évocateurs. Une variation pathogène est retrouvée dans environ 10-15% des cas ; des variations pathogènes dans d'autres gènes de prédisposition peuvent également être retrouvées, mais dans la majorité des cas aucune anomalie génétique n'est mise en évidence. Ce constat peut s'expliquer par l'effet de gènes encore inconnus, ou encore par un échec de détection de variant avec les techniques de séquençages actuelles. Nous rapportons ici un cas appuyant la seconde hypothèse.

Cas Nous avons reçu en consultation une patiente présentant un cancer du sein à l'âge de 46 ans (cas index). Dans ses antécédents, nous notions une grossesse extra utérine, une mort fœtale in utero à 8 mois de grossesse et deux fausses couches spontanées. Sa mère avait présenté un cancer du sein à l'âge de 41 ans, et sa grand-mère maternelle un cancer du sein à 48 ans. Parmi ses cinq sœurs, une avait présenté un cancer de l'ovaire à 37 ans et un cancer du sein à 43 ans. L'association de plusieurs cas de cancers sein/ovaire chez des apparentées au 1^{er} degré justifiait l'analyse des gènes *BRCA1/2*, réalisée à la fois chez notre patiente et chez sa sœur (second cas index) et négative pour les deux.

Devant l'élévation des marqueurs sériques lors de la grossesse du second cas index, un caryotype anténatal a été réalisé, retrouvant une translocation *t(1;17)(q41;q21.31)*. Cette translocation a également été retrouvée chez les deux cas index.

Une analyse en CGH array (seuil de résolution 2kb) a permis de montrer l'absence de déséquilibre aux points de cassure de cette translocation. Cette translocation intéressant potentiellement la région du chromosome 17 codant pour le gène *BRCA1* (17q21.31), une étude FISH avec sondes BAC a été réalisée pour borner les points de cassure : le point était situé au niveau du BAC RP11-812O05 comprenant le gène *BRCA1*. Une analyse fonctionnelle par RT-qPCR a ensuite été réalisée à partir de l'ARN sanguin de l'un des deux cas index avec diminution de l'expression du gène *BRCA1* d'environ 50% par rapport au témoin, démontrant l'impact fonctionnel de cette translocation, utilisée par la suite comme test prédictif dans la famille.

Conclusion Les altérations du gène *BRCA1* sont principalement des SNV et des réarrangements de grande taille. Les translocations équilibrées sont rarement recherchées et pas toujours détectables dans les analyses de panel short reads. Nous rapportons ici une prédisposition génétique au syndrome seins-ovaire non diagnostiquée par les techniques classiques et découverte sur une analyse de caryotype. Les analyses de type whole genome pourraient être proposées dans les familles évocatrices pour lesquelles l'analyse d'un panel de gènes s'est avérée non informative ; des analyses complémentaires génomiques et bionano sont en cours pour notre cas.

Pièce jointe : ABSTRACT ASSISES REDA VF.docx

x27878 : CoblanCe : 50% des suivis de patient finalisés

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Karine Groussard (1), Yves Allory (2), Julia Bonastre (3), Thierry Lebreton (4), François Radvanyi (5), Simone Benhamou (1)

1. Equipe Oncostat, INSERM U1018, Villejuif, France
2. service de pathologie, Institut Curie, Paris, France
3. Service biostatistique et épidémiologie, Gustave Roussy, Villejuif, France
4. Service Urologie, Hôpital Foch, Suresnes, France
5. CNRS UMR144, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : cancer de la vessie, épidémiologie, économie de la santé, génétique, environnement, qualité de vie, biomarqueurs

Résumé :

Le cancer de la vessie représente la 6ème cause de cancer en Europe et la 2ème cause de cancer de l'appareil urinaire. Ce cancer s'accompagne de longues périodes de suivi, de taux élevés de récurrences, d'interventions chirurgicales multiples et de surveillance invasive. Actuellement, il n'existe aucun traitement ciblé efficace ni de marqueur prédictif de récurrence ou de progression de la maladie permettant d'adapter la prise en charge médicale des patients.

COBLAnCE (COhorte for BLadder canCEr) est une cohorte prospective de 1800 patients diagnostiqués pour un cancer de vessie et suivis pendant 6 ans. Des données cliniques, environnementales, économiques, et de qualité de vie sont collectées à l'inclusion et durant le suivi. Des échantillons biologiques (sang, urine, ongle et tissu tumoral) sont également collectés et permettent de réaliser des extractions moléculaires (ADN, ARN et protéines).

COBLAnCE compte 14 centres de soins actifs (publics et privés) qui ont clôturé leurs inclusions fin juin 2018 et qui assurent désormais le suivi des patients.

La biobanque qui a été constituée au moment de l'inclusion comporte l'ensemble des échantillons de sang, et des échantillons de tumeur et d'urine pour plus de 72% des patients. Les extractions moléculaires réalisées sur les échantillons ont permis de génotyper 98% des patients (puce Illumina GSA-MD).

Actuellement 908 des patients de la cohorte ont terminé leur suivi de 6 ans. Ces patients sont majoritairement des hommes (82%), l'âge moyen au diagnostic est de 68 ans (SD : 11 ans) et 63% des patients présentaient à l'inclusion une tumeur n'envahissant pas le muscle vésical (TVNIM). Chez ces patients TVNIM, 37% ont développé au moins une récurrence et/ou progression de la maladie au cours du suivi. Chez les patients TVIM, 29% ont présenté une progression de la maladie. La collecte de tumeurs lors des récurrences/progressions a été réalisée pour 61% des TVNIM. Les biopsies de métastase ont été collectées pour 7,5% des progressions des TVIM.

L'ensemble des dérivés moléculaires issus des échantillons biologiques collectés à l'inclusion et au cours du suivi sont de très bonne qualité et leur quantité permet d'envisager des analyses moléculaires mettant en œuvre les nouvelles technologies.

Ainsi COBLAnCE permettra essentiellement : 1) d'étudier les mécanismes physiopathologiques de la maladie pouvant être modulés par le profil génétique des sujets et leur exposition à des carcinogènes environnementaux, 2) d'étudier plusieurs tumeurs consécutives chez un même patient, pour mieux comprendre les étapes de l'oncogenèse, 3) de transférer les résultats de l'étude vers la pratique clinique, 4) d'évaluer l'utilisation des ressources de soins dans les pratiques actuelles et comment elle peut évoluer en intégrant des biomarqueurs potentiels.

Financements : Investissements d'Avenir, Inserm, Ligue Nationale Contre le Cancer

Pièce jointe : AssisesGenet-COBLAnCE-2021.doc

x27879 : Une nouvelle plateforme pour les gènes de la déficience intellectuelle dans Orphanet**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Mutaz Amin (1), Annie Olry (1), Christiane Zweier (2, 3), Anne Hugon (4), Bernt Popp (2, 5), Ana Rath (1), Alain Verloes (4)

1. US14-Orphanet, INSERM, Paris, France
2. Institute of Human Genetics, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Allemagne
3. Department of Human Genetics, Inselspital Bern, University of Bern, Bern, Suisse
4. Genetics Department, APHP-Robert Debré University Hospital, Université de Paris, Paris, France
5. Institute of Human Genetics, University of Leipzig Hospitals and Clinics, Leipzig, Allemagne

Mots clefs : Orphanet, SysID, project, Intellectual disability**Résumé :**

La déficience intellectuelle (ID) est un groupe de troubles hétérogènes affectant jusqu'à 3% de la population mondiale et caractérisé par une altération significative de la cognition et du comportement qui peut être associée à d'autres caractéristiques syndromiques ou dysmorphiques. Il existe actuellement plus de 1500 gènes connus provoquant un très large éventail de phénotypes liés à la déficience intellectuelle. L'hétérogénéité des déficiences intellectuelles et la rareté de la plupart des formes rendent le diagnostic génétique difficile dans la plupart des cas. D'où le besoin d'élaborer une liste complète des gènes responsables de la déficience intellectuelle et des phénotypes associés. Orphanet; qui est le plus grand portail pour les maladies rares au monde s'est associé au Réseau européen de référence sur les malformations congénitales rares et la déficience intellectuelle rare (ERN-ITHACA) afin d'intégrer la base de données SysID et de développer, maintenir et mettre à jour une plate-forme pour les gènes causales et les phénotypes associés dans Orphanet. Cette plate-forme est actuellement en cours de développement et sera accessible au public sur la page Web d'Orphanet d'ici février 2022.

x27881 : Premiers cas décrits de pénétrance incomplète pour la duplication Xq28 int22h-1/int22h-2 chez des individus de sexe masculin : importance des études de ségrégation

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Alexis Billès (1), Mathilde Pujalte (2, 3), Guillaume Jedraszak (2, 4), Daniel Amsallem (5), Elise Boudry (6), Odile Boute (6), Sonia Bouquillon (6), Elise Brischoux Boucher (7), Patrick Callier (8), Charles Coutton (9, 10), Anne-Laure Denizet Avic (5), Klaus Dietrich (11), Paul Kuentz (12, 13), James Lespinasse (14), Benoît Mazel (8), Gilles Morin (15), Perrine Pennamen (16), Juliette Piard (17), Audrey Putoux (3, 18), Mélanie Rama (6), Caroline Rooryck (16), Virginie Roze-Guillaumey (12), Caroline Schluth-Bolard (3, 19), Marianne Till (3), Chloé Trouvé (17), Lionel Van Maldergem (17), Gaëlle Vieville (20), Damien Sanlaville (3, 19), Nicolas Chatron (3, 19)

1. Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
2. Laboratoire de génétique constitutionnelle, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
3. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
4. UR4666 HEMATIM CURS, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France
5. Service de Neuropédiatrie, Hôpital Jean Minjoz, Besançon, France
6. Institut de Génétique, CHU Lille, Lille, France
7. Centre de génétique humaine, Université de Franche-Comté, Besançon, France
8. Laboratoire de génétique chromosomique et moléculaire, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
9. Service de Génétique, Génomique, et Procréation, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, La Tronche, France
10. INSERM 1209, CNRS UMR 5309, Institute for Advanced Biosciences, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
11. Service de génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, France
12. Oncobiologie Génétique Bioinformatique, PCBio, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, Besançon, France
13. UMR-Inserm 1231 GAD, Génétique des Anomalies du développement, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France
14. Service de Cytogénétique, Centre Hospitalier de Chambéry, Chambéry, France
15. Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie, AMIENS, France
16. Service de génétique médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
17. Université de Franche-Comté, Centre de Génétique Humaine, CHU Besançon, Besançon, France
18. GENDEV Team, CRNL, INSERM U1028 CNRS UMR5292, Université de Lyon, Lyon, France
19. CNRS UMR 5310 - INSERM U1217, Université de Lyon, Institut NeuroMyoGène, Lyon, France
20. UM Génétique Chromosomique, CHU Grenoble, Grenoble, France

Mots clefs : microduplication Xq28, Xq28 int22h-1/int22h-2 duplication, déficience intellectuelle liée à l'X, pénétrance incomplète, CGH-array

Résumé :

Introduction :

La microduplication Xq28 résulte d'un mécanisme par recombinaison homologue non allélique entre les duplications segmentaires int22h-1 et int22h-2, distantes de 0.5 Mb. Elle est responsable d'une déficience intellectuelle syndromique avec notamment des infections récurrentes et des maladies atopiques chez les individus de sexe masculin. Parmi les autres signes possibles, une dysmorphie faciale non spécifique et une obésité ont également été rapportées. Une minorité de femmes avec déficience intellectuelle ont été décrites. A ce jour, tous les patients masculins évalués rapportés présentent une déficience intellectuelle légère à modérée (El-Hattab *et al.*, 2015 ; Ballout *et al.*, 2020). Après une première observation inattendue d'un porteur sain de sexe masculin, nous avons décidé d'étudier la pénétrance de ce syndrome chez les individus masculins.

Matériel et méthodes :

Nous avons réalisé un appel à collaboration au sein du réseau AchroPuce et avons ainsi réuni 14 familles provenant de 7 centres hospitaliers universitaires français.

Résultats :

Parmi ces 14 familles, la duplication était héritée d'un parent non atteint dans 12 cas (10 mères et deux pères), le statut des parents n'était pas connu dans un cas et l'une des mères porteuses de la duplication a été évaluée avec un QI limite. De façon intéressante, les études de ségrégation familiale ont révélé 3 autres individus de sexe masculin porteurs sains dans différentes familles. Dans l'ensemble, nous avons identifié cinq porteurs masculins asymptomatiques.

Discussion et conclusion :

Nous rapportons ici les premiers individus porteurs de gains de cette région sans phénotype et suggérons donc une pénétrance incomplète ou une expressivité variable de ces variants. Trois gènes impliqués en pathologie sont présents dans l'intervalle dupliqué (*F8*, *RAB39B* et *CLIC2*). Une hémophilie liée au gène *F8* n'a jamais été décrite. Les deux gènes *RAB39B* et *CLIC2* sont associés à des troubles neurodéveloppementaux, avec des données de la littérature suggérant un impact des duplications de *RAB39B* sur la connexion neuronale. Les hypothèses d'un « second-hit » ou de facteurs modificateurs (polygéniques, environnementaux) sont toujours discutés pour expliquer la pénétrance incomplète. Ici, il est aussi possible que l'observation exclusive d'une population malade ait créé un biais et qu'il ait été associé trop vite un événement rare à une maladie rare. Les

études de ségrégation devraient apporter une aide importante pour quantifier cette pénétrance incomplète nouvellement décrite en Xq28 et ainsi permettre d'adapter le conseil génétique associé à ces duplications.

Pièce jointe : Premiers cas décrits de pénétrance incomplète pour la duplication Xq28 int22h.docx

x27887 : Elargissement du phénotype neurodéveloppemental des patients avec variants EEF1A2 et étude de corrélation génotype/phénotype

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Alix Paulet (1), Cavan Bennett-Ness (2), Faustine Ageorges (1), Detlef Trost (3), Lone Walentin Laulund (4), Christina Fageberg (5), Sophie Julia (6), Mélanie Fradin (7), Léna Damaj (8), Christèle Dubourg (9, 10), Francis Ramond (11), Christine Coubes (12), Antonio Vitobello (13), Juliette Piard (14), Bénédicte Gerard (15), Joel Fluss (16), Konstantinos Varvagiannis (17), Aline Vincent (18), Anne-sophie Dénommé Pichon (19, 20), Tobias Haack (21), Romano Tenconi (22), Sally Ann Lynch (23), Wayne Lam (24), Minna Kraatari (25), Rosalyn Jewell (26), David Goudie (27), Andrew Green (28), Christiane Zweier (29, 30), Bernt Popp (31, 30), Maria Iascone (32), Charlotte Brasch-Andersen (33), Mona Grimm (21), Angelika Riess (21), Samuel Groeschel (34), Marjolaine Willems (35, 36), Laurence Faivre (20, 37), Pasquale Striano (38, 39), Daniel Koboldt (40, 41), Marcello Scala (38, 39), Rachel Williamson (42), Irene Bagnasco (43), Thomas Smol (44), Michael C Krueger (45, 46), Somayeh Bakhtiari (47, 46), Hana Safraru (19, 20), Alain Verloes (48, 49), Catherine Abbott M (50), Lyse Ruaud (48, 49)

1. Département de Génétique, Hôpital Universitaire Robert Debré, APHP Nord, Paris, France
2. Centre for Genomic and Experimental Medicine and Simons Initiative for the Developing Brain, Institute of Genetics and Cancer, Edinburgh, Royaume-Uni
3. Human Geneticist, Laboratoires CERBA, Saint-Ouen l'Aumône, France
4. H C Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital, Odense, Danemark
5. Department of Clinical Genetics, Odense University Hospital, Odense, Danemark
6. Genetic, Chu Toulouse Hopital Purpan, Toulouse, France
7. Service de Génétique Médicale, Centre de Référence Anomalies du Développement Ouest, Chu Rennes, Rennes, France
8. service de pédiatrie et de génétique médicale, Centre de Référence Anomalies du Développement Ouest, Chu Rennes, Rennes, France
9. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, Chu Rennes, Rennes, France
10. CNRS, IGDR, UMR 6290, Univ Rennes, Rennes, France
11. Service de Génétique, Chu Saint-Etienne, Saint-Etienne, France
12. Génétique Médicale, Chu Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, Montpellier, France
13. Inserm UMR 1231 GAD team Genetics of Developmental Disorders, Université de Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
14. centre de Génétique humaine, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Université de Franche-Comté, Besançon, France
15. Les laboratoires de diagnostic génétique, IGMA, Hopitaux Universitaires de Strasbourg,, Strasbourg, France
16. Pediatric Neurology Unit, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse
17. Service de Médecine Génétique, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Suisse
18. Génétique Médicale, Chu de Caen Normandie, Caen, France
19. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, Chu Dijon, Dijon, France
20. UMR1231 GAD, Inserm, Université de Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
21. Institut für Medizinische Genetik und angewandte Genomik Tübingen, University of Tuebingen, Tuebingen, Allemagne
22. Department of Pediatrics, Clinical Genetics, Università di Padova, Padova, Italie
23. Clinical Genetics, Children's Health Ireland, Dublin, Irlande
24. South East of Scotland Clinical Genetics Service, South East of Scotland Hospital, Edinburgh, Royaume-Uni
25. Clinical Genetics, Oulu University Hospital, Oulu, Finlande
26. Yorkshire Regional Genetics Service, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, Royaume-Uni
27. Regional Genetics Service, NHS Tayside, Dundee, Royaume-Uni
28. UCD School of Medicine and Medical Science Consultant in Clinical Genetics, Children's Health Ireland (CHI), Crumlin, Irlande
29. Department of Human Genetics, Inselspital Bern, University of Bern, Bern, Suisse
30. Institute of Human Genetics, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Allemagne
31. Institute of Human Genetics, University of Leipzig Hospitals and Clinics, Leipzig, Allemagne
32. Laboratorio Di Genetica Medica, Laboratorio Di Genetica Medica, Bergamo, Italie
33. Clinical Laboratory Geneticist, University of Southern Denmark, Odense, Danemark
34. Department of Neuropediatrics, University Children's Hospital, Tuebingen, Allemagne
35. Medical Genetic Department for Rare Diseases and Personalized Medicine, Reference Center AD SOOR, AnDDI-RARE, Groupe DI, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France
36. Inserm U1298, INM, Montpellier University, Montpellier, France
37. Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », Centre de Génétique, FHU-TRANSLAD et Institut GIMI, Chu Dijon, Dijon, France
38. Pediatric Neurology and Muscular Diseases Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italie
39. Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, University of Genoa, Genoa, Italie
40. Steve and Cindy Rasmussen Institute for Genomic Medicine, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, Etats-Unis
41. Department of Pediatrics, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, Etats-Unis
42. Steve and Cindy Rasmussen Institute for Genomic Medicine, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, Etats-Unis
43. Division of Child Neuropsychiatry, Martini Hospital, Torino, Italie
44. University of Lille, EA7364-RADEME, Medical Genetics Institute, Chu Lille, Lille, France
45. Pediatric Movement Disorders Program, Division of Pediatric Neurology, Barrow Neurological Institute, Phoenix' Children Hospital, Phoenix, Etats-Unis
46. Departments of Child Health, Neurology, Cellular & Molecular Medicine and Program in Genetics, University of Arizona College of Medicine, Phoenix, Etats-Unis
47. Pediatric Movement Disorders Program, Division of Pediatric Neurology, Barrow Neurological Institute, Phoenix' Children Hospital, Phoenix,

France
48. Département de Génétique, Hopital Universitaire Robert Debré, APHP Nord, Paris, France
49. Université de Paris, UMR 1141 NEURODIDEROT INSERM, Paris, France
50. Centre for Genomic and Experimental Medicine and Simons Initiative for the Developing Brain, Institute of Genetics and Cancer, Edinburgh, Royaume-Uni

Mots clefs : EEF1A2, déficience intellectuelle, régression, épilepsie

Résumé :

EEF1A2, est une protéine qui s'exprime majoritairement dans le cerveau et qui constitue la sous-unité alpha du complexe facteur d'élongation-1, responsable de la liaison enzymatique des ARNt aminoacyl au ribosome.

Depuis 2014, 21 variants faux-sens du gène *EEF1A2* ont été décrits chez 43 patients avec un phénotype neurodéveloppemental sévère à type d'encéphalopathie épileptique et déficience intellectuelle modérée à profonde, avec régression neurologique. Grâce à un appel à collaboration, via les réseaux ITHACA et Anddi-rare, nous avons recruté 25 nouveaux patients avec des variants de *EEF1A2*. Nous avons comparé cette cohorte avec ceux déjà rapportés sur le plan neurodéveloppemental, clinique et sur le plan moléculaire. Notre cohorte a de manière statistiquement significative un phénotype plus modéré que les patients de la littérature.

En effet, 80% des patients sont marchants (vs 29% dans la littérature; *p-value* = 0,00014), et 82% des patients ont des capacités langagières (vs 15%; *p-value* = 0,000002). De plus, 35% s'expriment avec des mots (vs 6%; *p-value* : 0,03) et 47% des patients sont capables de faire des phrases (vs 9%; *p-value* 0,009). 7 patients ont pu bénéficier d'une évaluation neuropsychologique mettant en évidence un QIT entre 40 et 77 (moyenne : 60,2; médiane 58,5). A noter que deux de nos patients ne sont pas déficients. Plusieurs patients de notre cohorte présentent de l'épilepsie avec encéphalopathie épileptique pour certains mais leur examen neurologique montre un tableau clinique plus modéré que ceux de la littérature avec statistiquement moins d'hypotonie (57% vs 96% ; *p value* : 0,0014), et de syndrome pyramidal (16% vs 68%; *p-value* 0,0003). Seuls 4% de nos patients sont décrits comme présentant une régression cognitive au fil du temps (vs 55% dans la littérature ; *p-value* : 0,0006).

Sur le plan moléculaire, nous rapportons 8 nouveaux variants *faux-sens* de *EEF1A2*. L'étude de corrélation génotype/phénotype avec l'étude des différents sites protéiques aux moyens d'une modélisation Pymol montre que les variants associés à un phénotype sévère et la majorité de celles associées à un phénotype modéré se regroupent tous au sein de la région Switch II de la protéine et donc peuvent affecter l'échange du GTP alors que les variants associés à phénotype modéré à léger (R273Q, E297K et G356S) sont des nouveaux variants, situés plus à distance de ce domaine. De manière intéressante, nous rapportons trois cas avec des variants hérités dont deux provenant de parents asymptomatiques, ce qui suggère, une pénétrance incomplète des variants à phénotype modéré.

Nous rapportons la plus grande cohorte de patients *EEF1A2* permettant ainsi d'élargir le spectre phénotypique et de mettre en évidence des corrélations génotype/phénotype chez les patients avec variants *EEF1A2*.

Pièce jointe : Doc1.docx

x27890 : BiossaNova MGT : Bioinformatics Open Software System for Advanced NGS, Omics & Variant Analysis ManaGement

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Floréal Cabanettes (1), Julien Plenecassagnes (1), Christine Toulas (2), Ludovic Mallet (1)

1. Cellule Bioinformatique, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France
2. LBMO, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France

Mots clefs : Médecine personnalisée, Analyse de variants, Bioinformatique, NGS, Exome, WGS,

Résumé :

Le logiciel BiossaNova MGT assure la coordination des flux de données omiques NGS générés dans un cadre médical, de la gestion de la routine de séquençage à l'archivage contrôlé des données avec pour objectif principal la visualisation contextualisée des résultats issus de pipelines bioinformatiques pour personnaliser l'analyse et l'interprétation des variants notamment d'intérêt diagnostic, théranostic ou thérapeutique pour chaque patient. Le périmètre du logiciel intègre et favorise des échanges interdisciplinaires à la frontière de la biologie, de l'informatique et de la médecine, et explicite la lisibilité et la traçabilité des chaînes de traitement des activités, notamment sous accréditation.

Les choix techniques ont été pensés pour l'ergonomie d'utilisation et la réactivité et confèrent un niveau de performance taillé pour gérer la hausse des débits de données des applications les plus exigeantes, présentes et à venir, l'avènement du NGS sur prélèvement sanguin et du séquençage large (exome, WGS).

BiossaNova innove sur plusieurs points forts : La qualité du logiciel et de son utilisation sont assurées au travers des tests opérationnels généralisés, une traçabilité par empreinte cryptographique. Il est libre d'utilisation hors but lucratif, le code source est sous licence libre et le projet est ouvert à la collaboration. De conception modulaire, il s'interface aux clusters ou aux clouds et répond aux besoins d'une communauté large en garantissant une efficacité de chaque application.

Les points forts de BiossaNova sont :

- La licence CeCILL garantit à toute personne ou établissement à but non lucratif la libre utilisation de BiossaNova.
- La modularité : Le cœur du projet accueille des modules spécifiques qui permettent une plasticité de fonctionnalité, d'utilisation et d'évolution. Il s'agit de répondre aux besoins d'une communauté large dans un cadre commun et garantissant la facilité de chaque utilisation spécifique.
- L'ouverture du projet : les contributeurs et contributions sont bienvenues. Une charte est disponible pour permettre la collaboration institutionnelle et la valorisation scientifique liée à la diffusion du logiciel.
- L'ouverture du code : Le code est public. Il peut être audité, des corrections et améliorations peuvent être proposées. Les mises à jour sont disponibles en temps réel pour la communauté.
- Un contrôle qualité intégré et exhaustif garantissant une traçabilité complète et pensé pour la reproductibilité et l'accréditation.
- Une sélection à la pointe des technologies pour garantir une ergonomie, une fluidité et une performance pour les applications les plus exigeantes.
- Qualité de développement aux meilleurs standards actuels : 100% du code serveur et API couvert par des tests unitaires, tests fonctionnels et sous nomenclature PEP8.
- Des formations pour les utilisateurs et les administrateurs.

**x27892 : Expansion du phénotype du trouble neurodéveloppemental récessif UGDH avec ou sans encéphalopathie épileptique :
2 nouvelles descriptions****Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Pauline Plante-Bordeneuve (1), Simon Boussion (2), Mélanie Rama (3), Perrine Brunelle (3), Thuillier Caroline (3), Clémence Vanlerberghe (2, 4), Roseline Caumes (2, 4), Cindy Colson (2, 4), Jamal Ghoumid (5, 6), Thomas Smol (3, 4)

1. Institut de génétique médicale, CHU Lille, Lille, France
2. Clinique de génétique, CHU Lille, Lille, France
3. Institut de génétique médicale, CHU Lille, Lille, France
4. EA7364 RADEME, Université de Lille, Lille, France
5. Clinique de génétique, CHU Lille, Lille, France
6. EA7364 RADEME, Université de Lille, Lille, France

Mots clefs : UGDH, encéphalopathie épileptique, déficience intellectuelle**Résumé :**

Les pertes de fonction d'*UGDH* ont été récemment décrites dans des cas autosomiques récessifs d'encéphalopathies épileptiques infantiles précoces (EIEE), syndrome de Jamuar (MIM #618792). Les patients rapportés avec des variations pathogéniques hétérozygotes composites ou homozygotes présentent une épilepsie pharmaco-résistante, un retard global de acquisitions, un retard ou une absence de langage, un retard moteur modéré à sévère et des anomalies structurelles à l'IRM cérébrale. Nous rapportons deux nouveaux patients porteurs de variations pathogènes d'*UGDH*, dont un sans EIEE.

Les deux patients ont bénéficié du séquençage d'exome en trio devant un retard des acquisitions. Des variations hétérozygotes composites d'*UGDH* ont été identifiées chez ces deux patients : p.[(Arg65*)];[(Arg102Trp)] (Patient 1) et p.[(Arg65*)];[(Arg135Trp)] (Patient 2). Chaque patient porte la variation non-sens récurrent p.Arg65* associée à une variation faux-sens hétérozygotes impliquant des acides aminés Arginine du domaine de liaison NAD de la protéine. Les variants faux-sens p.(Arg102Trp) et p.(Arg135Trp) touchent deux acides aminés hautement conservés et prédits pour se lier aux aspartates du domaine C-terminal de la protéine. Le patient P1 est un garçon de 2 ans présentant une EIEE pharmaco résistante, une hypotonie axiale, des signes pyramidaux, une microcéphalie, un retard sévère des acquisitions motrices, une absence de langage, des troubles de l'oralité et des mouvements anormaux sans anomalies structurelles à l'IRM cérébrale. La patiente P2 est une fille de 8 ans sans EIEE. Elle présente un retard de croissance, une déficience intellectuelle sévère, un retard de marche, une ataxie, une scoliose, un langage bi syllabique après régression à 13 mois, des troubles du comportement, des troubles du sommeil et des troubles de l'oralité.

En conclusion, nous avons identifié deux nouveaux faux-sens pathogènes proches, arginine vers tryptophane, dans le même domaine, et en *trans* d'une variation non-sens pathogène récurrente. Le second patient présente un syndrome UGDH atypique sans encéphalopathie infantile précoce contrairement à l'ensemble des cas rapportés dans la littérature.

Pièce jointe : 2022_PPB_UGDH_ASSISESGENET-TS.docx

x27893 : Le conseiller en génétique en première ligne dans le volet théranostique du programme France Médecine Génomique 2025

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Camille DESSEIGNES (1), Arunya SRIKARAN (2), Diane MOLIERE (3), Anne Marie BIROT (3), Marie Clémence GORENSTEIN (3), Manjula DEVILLE (3), Laetitia MARISA (3), Camille TLEMSANI (2), Vincent FALLET (4), Thomas PUDLARZ (5), Mehdi TOUAT (6), Géraldine PERKINS (3), Paul GOUGIS (7), Erell GUILLERM (8), Florence COULET (8), Karen LEROY (2), Hélène BLONS (3), Anne Paule GIMENEZ ROQUEPLO (3), Jacques CADRANEL (4), Pierre LAURENT-PUIG (3), Patrick BENUSIGLIO (1)

1. UF d'Oncogénétique clinique, AP-HP. Sorbonne Université Hôpital Pitié Salpêtrière, PARIS, France
2. Service de Cancérologie, AP-HP. Université de Paris Hôpital Cochin – Port Royal, PARIS, France
3. Fédération de Génétique et de Médecine Génomique AP-HP Centre Université de Paris Département de Médecine Génomique des Tumeurs et Cancers, Hôpital européen Georges Pompidou, PARIS, France
4. Service de Pneumologie et Oncologie thoracique, AP-HP. Sorbonne Université Hôpital Tenon, PARIS, France
5. Oncologie digestive, AP-HP. Sorbonne Université Hôpital Saint Antoine, PARIS, France
6. Neuro-Oncologie, AP-HP. Sorbonne Université Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS, France
7. Oncologie, AP-HP. Sorbonne Université Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS, France
8. UF d'Onco-angiogénétique et Génomique des tumeurs solides, AP-HP. Sorbonne Université Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS, France

Mots clefs : Plan France Médecine Génomique 2025, théranostique, conseillers en génétique, oncogénétique, données secondaires, séquençage du génome

Résumé :

Introduction. Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) intègre la médecine prédictive dans le traitement du cancer. Son volet théranostique identifie de nouvelles cibles thérapeutiques via le séquençage du génome tumoral. Les patients concernés sont ceux avec cancer avancé en échec thérapeutique, et ceux avec cancer rare dont les modalités de traitement sont mal définies. Ce volet théranostique FMG 2025 est mal connu des équipes de Génétique médicale, plus familières avec le volet diagnostique destiné aux patients avec suspicion de maladie génétique non élucidée par les analyses classiques.

Le séquençage du génome tumoral impose en parallèle un séquençage de génome constitutionnel. Il a été décidé au sein des Hôpitaux de l'AP-HP de la prescription de ces analyses dans le cadre d'une consultation d'Oncogénétique. Les conseillers en génétique (CG) sont ainsi en première ligne dans toutes les étapes de ce nouveau circuit.

Méthodes et résultats. L'oncologue présente le dossier en RCP moléculaire multicentrique dédiée. L'indication validée, une proposition de rendez-vous en Oncogénétique est faite. L'oncologue programme alors l'envoi du prélèvement tumoral congelé. En parallèle, le CG enregistre le patient dans la base SPICE et organise le transport du prélèvement sanguin.

Le CG, plus rarement le médecin, reçoit le patient. Il reprend les antécédents personnels et familiaux à la recherche d'un éventuel syndrome de prédisposition génétique classique au cancer. Il lui explique le principe et l'objectif de l'analyse tumorale, détaille l'intérêt du prélèvement sanguin, et la possibilité de découverte fortuite d'un variant pathogène (VP) dans un gène prédisposant au cancer. Lorsqu'il n'y a pas d'antécédents familiaux évocateurs, la probabilité de donnée secondaire est faible. Il faut néanmoins évoquer les conséquences pour le patient (surveillance, chirurgie) et sa famille (information à la parentèle). La consultation se termine par la signature du consentement dédié, et par le prélèvement sanguin. Le CG charge le consentement sur SPICE et informe l'ensemble des intervenants.

Les résultats sont discutés en RCP d'aval, avec rendu par l'oncologue. En cas d'identification d'un VP constitutionnel, le patient est revu en Oncogénétique.

Entre 07.2020 et 08.2021, 178 consultations d'Oncogénétique FMG2025 théranostique ont été réalisées à l'AP-HP. Au 01.09.2021, les résultats étaient disponibles pour 78 patients.

Chez 7 patients, la consultation a mis en évidence des antécédents évocateurs d'une prédisposition héréditaire, permettant ainsi de lancer une analyse constitutionnelle par NGS selon un circuit classique, ceci en parallèle avec le génome.

Conclusion. FMG2025 théranostique nécessite une grande disponibilité et des délais courts. Le rôle du CG est donc primordial, tant du point de vue de l'organisation que du conseil génétique. Cette nouvelle pratique s'ajoute à une activité déjà lourde, et soulève la question de moyens supplémentaires dédiés.

x27894 : Mutations des gènes de la mégacaryopoïèse dans les hémorragies intracérébrales fœtales

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Thibault COSTE (1, 2), Vincent-Delorme Catherine (3), Stichelbout Morgane (4), Devisme Louise (4), Gelot Antoinette (5), Deryabin Igor (5), Pelluard Fanny (6), Jouannic Jean-Marie (7), Héron Delphine (8), Elisabeth TOURNIER LASSERVE (1, 2)

1. Inserm NeuroDiderot (U1141), GenMedStroke , Université Paris Diderot, Paris, France
2. Service de Génétique Neurovasculaire, AP-HP, Paris, France
3. Service de génétique clinique Guy Fontaine, CHU Lille, Lille, France
4. Institut de pathologie, CHU Lille, Lille, France
5. Service de fœtopathologie, Hôpital Trousseau, Paris, France
6. INSERM, BaRITOn, U1053, F-33000 , Univ.Bordeaux, Bordeaux, France
7. Service de médecine fœtale, Hôpital Trousseau, Paris, France
8. Service de génétique clinique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : hémorragie intracérébrale fœtale, MPL, MECOM, mégacaryopoïèse

Résumé :

Contexte : les hémorragies intracérébrales (HIC) fœtales sont des événements rares pouvant se produire dans diverses circonstances et pouvant avoir un pronostic très défavorable. Certains facteurs responsables d'une HIC fœtale sont connus comme les traumatismes maternels, la prise de certains médicaments, une thrombocytopénie alloimmune ou des anomalies de l'hémostase fœtale. De plus, des causes génétiques Mendéliennes, particulièrement dans un contexte de récurrence, ont été identifiées dans les HIC fœtales comme les mutations des gènes du collagène de type IV (*COL4A1* et *COL4A2*). Cependant, pour la grande majorité des fœtus avec une HIC, aucune cause n'est retrouvée, excluant tout conseil génétique ou prise en charge thérapeutique adaptée pour diminuer le risque de récurrence.

Partant du constat qu'une thrombocytopénie acquise comme observée dans la thrombocytopénie alloimmune fœto-maternelle (*fœtal neonatal alloimmune thrombocytopenia*, FNAIT) peut induire une HIC massive chez le fœtus, nous avons cherché à connaître si des mutations dans les gènes conduisant à un trouble héréditaire des plaquettes (*inherited platelet disorder*, IPD) pouvaient expliquer la cause d'une HIC dans une grande cohorte de fœtus pour lesquels les causes communes d'HIC ont été exclues.

Matériel et Méthodes : sur les données de séquençage d'exome de 101 fœtus non apparentés atteints d'une HIC sévère et pour lesquels une mutation des gènes *COL4A1* et *COL4A2* ou une FNAIT ont été exclues, nous avons étudié la présence de variants dans une liste de 64 gènes connus pour être impliqués dans un IPD. Les variants ont été classés selon les critères de l'ACMG.

Résultats : nous avons identifié deux variants pathogènes bialléliques dans le gène *MPL* chez deux fœtus atteints d'une famille de six individus. Nous avons également trouvé un variant pathogène dans le gène *MECOM* dans une autre famille avec également deux fœtus atteints, tous deux montrant une variabilité phénotypique à l'examen fœtopathologique. Les gènes *MPL* et *MECOM* sont impliqués dans la mégacaryopoïèse précoce et leurs mutations entraînent une thrombocytopénie profonde. D'autres variants prédits comme pathogènes ont été détectés dans les autres gènes IPD mais n'ont pas été considérés comme causaux, suggérant que d'autres mécanismes sont impliqués dans l'HIC fœtale, du moins dans notre cohorte.

Conclusion : notre étude souligne l'existence d'une hétérogénéité génétique dans les HIC fœtales et la nécessité d'inclure le criblage moléculaire des gènes impliqués dans les troubles héréditaires plaquettaires tels que les gènes *MPL* et *MECOM* dans la recherche étiologique d'une HIC fœtale.

x27897 : Des variants avec perte de fonction dans *SRRM2* sont responsables d'un nouveau syndrome de déficience intellectuelle à transmission autosomique dominante

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Silvestre Cuinat (1), Mathilde Nizon (1), Bertrand Isidor (1), Thomas Besnard (2), Wallid Deb (2), Alexander Stegmann (3, 4), Richard van Jaarsveld (5), Koen van Gassen (5), Jasper van der Smagt (5), Sarah Schuhmann (6), Georgia Vasileiou (6), Lilian Bomme Ousager (7), Mohamed Khalifa (8), Hemad Yasaei (9), Alaa Nugud (8), Charlotte Brasch-Andersen (7), Karin Huijsdens-van Amsterdam (5), Marleen Simon (5), Nienke Verbeek (5), Natalie Dykzeul (10), Dena Matalon (10), Shana White (10), Elizabeth Spiteri (10), Koen Devriendt (11), Anneleen Boogaerts (11), Marjolein Willemsen (3), Han Brunner (3), Margje Sinnema (12), Bert De Vries (3), Erica Gerkes (13), Rolph Pfundt (3), Kosuke Izumi (14), Irene Valenzuela (15), Ivon Cusco (15), Eulàlia Rovira-Moreno (15), Yang Yaping (16), Stéphane Béziau (1), Benjamin Cogné (2)

1. Génétique médicale, CHU Hôtel Dieu Nantes, NANTES, France
2. Génétique médicale, CHU Hôtel Dieu Nantes, Nantes, France
3. Department of Human Genetics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Pays-Bas
4. Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Pays-Bas
5. Department of Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Pays-Bas
6. Institute of Human Genetics, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Allemagne
7. Department of Clinical Genetics, Odense University Hospital & Human Genetics, Department of Clinical Research, University of Southern Denmark, Odense, Danemark
8. Genetic Department, Dubai Health Authority, Latifa Women and Children Hospital, Dubai, Émirats arabes unis
9. Dubai Genetics Center, Pathology and Genetics Department, Dubai Health Authority, Dubai, Émirats arabes unis
10. Genetic Department, Stanford university and Health Care, Stanford, États-Unis
11. Centre for Human Genetics, University Hospital Leuven, Louvain, Belgique
12. Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Center, Maastricht, Pays-Bas
13. Department of Genetics, University Medical Center of Groningen, Groningen, Pays-Bas
14. Division of Human Genetics, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, États-Unis
15. Department of Clinical and Molecular Genetics, Hospital Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne
16. Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, États-Unis

Mots clefs : *SRRM2*, SRm300, Perte de fonction, Troubles du Neurodéveloppement, Déficience Intellectuelle, Autosomique Dominant, Epissage, Spliceosomopathie

Résumé :

Objectif

SRRM2 code pour la protéine SRm300, un facteur d'épissage de la famille des "SR related proteins" caractérisé par ses domaines enrichis en sérine et arginine, qui favorise les interactions entre l'ARNm et la machinerie catalytique du spliceosome. Ce gène prédit hautement haploinsuffisant et conservé au cours de l'évolution n'a jusqu'alors pas été décrit en pathologie constitutive humaine.

Méthodes

Parmi les 1000 patients avec troubles du neurodéveloppement dans la base de données d'exome clinique du CHU de Nantes, nous avons trouvé deux patients avec des variants de perte de fonction de novo dans *SRRM2*. 16 patients supplémentaires ont été identifiés à l'échelle internationale grâce à la plateforme GeneMatcher.

Résultats

L'analyse moléculaire a identifié 10 variants frameshifts, 7 variants nonsense et une microdélétion de 270 kb. Les patients avec perte de fonction dans *SRRM2* présentent un retard de développement léger, prédominant sur le langage. Des traits autistiques, une hyper-amicalité, une hypotonie globale, et une tendance au surpoids sont des éléments récurrents. La déficience

intellectuelle est inconstante et légère. Certains traits de la morphologie faciale peuvent être évocateurs.

Conclusion

Nous rapportons 18 patients avec variants de perte de fonction dans *SRRM2* à l'état hétérozygote, et élaborons une première description du phénotype associé à cette splicéosomopathie.

x27899 : Pathologies liées à CDK13: rapport d'une série de 18 individus précédemment non publiés et description d'une signature épigénétique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Flavien Rouxel (1), Raissa Relator (2), Jennifer Kerkhof (3), Haley McConkey (4), Michael Levy (4), Patricia Dias (5), Mouna Barat-Houari (1), Nathalie Bednarek (6), Odile Boute (7), Nicolas Chatron (8), Florian Cheriak (9), Andrée Delahaye-Duriez (10), Martine Doco-Fenzy (6), Laurence Olivier-Faivre (11), Lucas Gauthier (12), Delphine Heron (13), Michael Hildebrand (14), Gaëtan Lesca (15), James Lespinasse (16), Benoit Mazel (11), Leonie Menke (17), Angela Morgan (18), Lucile Pinson (19), Chloé Quelin (20), Massimiliano Rossi (12), Nathalie Ruiz-Pallares (21), Imke Van Kessel (17), Marie Vincent (22), Mathys Weber (11), Marjolaine Willems (19), Gwenaél Le Guyader (23), Bekim Sadikovic (4, 24), David Genevieve (19)

1. Génétique Médicale, Maladies rares et médecine personnalisée, CHU de Montpellier, Montpellier, France
2. Pathology and laboratory medicine, London health science centre, London, Canada
3. Molecular genetics laboratory, London health science centre, London, Canada
4. Department of pathology and laboratory medicine, London health science centre, London, Canada
5. Génétique médicale, Centre hospitalier de Lisbonne Nord, Lisbonne, Portugal
6. Génétique médicale, CHU de Reims, Reims, France
7. Pôle de biologie pathologie génétique, Chu de Lille, Lille, France
8. Cytogénétique constitutionnelle, CHU de Lyon, Lyon, France
9. Génétique médicale, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
10. Service de biologie de la reproduction, Chu Paris - Hôpital Jean Verdier, Paris, France
11. Génétique médicale, CHU de Dijon, Dijon, France
12. Génétique médicale, CHU de Lyon, Lyon, France
13. Génétique médiacale, APHP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
14. Epilepsy research center, University of Melbourne, Austin Health, Melbourne, Australie
15. Génétique médicale, CHU de Lyon, Lyon, France
16. Génétique médicale, CHMS site Chambéry, Chambéry, France
17. Génétique médicale, Emma Kinderziekenhuis Amsterdam UMC, Amsterdam, Pays-Bas
18. Department of audiology and speech pathology, University of Melbourne, Melbourne, Australie
19. Génétique médicale, CHU de Montpellier, Montpellier, France
20. Génétique médicale, CHU de Rennes, Rennes, France
21. Département de Génétique Médicale, Maladies Rares et Médecine Personnalisée, Génétique des Maladies Rares et Auto-inflammatoires, CHU de Montpellier, Montpellier, France
22. Génétique médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
23. Génétique médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France
24. Verspeeten Clinical Genome Centre, Molecular Diagnostics, Pathology and Laboratory Medicine, London health science centre, London, Canada

Mots clefs : Pathologies liées à CDK13, signature épigénétique, description phénotypique, profil neuropsychologique, profil de méthylation

Résumé :

Des variants rares dans le gène CDK13 sont responsables de pathologies liées à CDK13. Les manifestations cliniques principales sont un retard de développement ou une déficience intellectuelle, des particularités morphologiques du visage, des troubles du comportement, des malformations cardiaques congénitales et des crises d'épilepsie. A ce jour, 44 individus avec une pathologie liée à CDK13 ont été rapportés dans la littérature. Nous rapportons ici le phénotype de 18 individus supplémentaires avec une pathologie liée à CDK13 et donnons une caractérisation de leur méthylation de l'ADN.

Les données cliniques phénotypiques et neuropsychologiques ont été obtenues pour 18 et 10 individus respectivement, et nous avons comparé les profils de méthylation de l'ADN chez nos cas, des contrôles et d'autres individus porteurs de troubles neurodéveloppementaux avec une signature épigénétique connue. Nous comparons aussi les résultats de cette série à ceux de la littérature.

Les paramètres de croissance et développement ont été rapportés, et de nouveaux signes cliniques ont été décrits incluant trouble anxieux, cryptorchidie et troubles du sommeil. Nous avons aussi précisé le profil neuropsychologique des participants, qui incluait une meilleure compréhension verbale par rapport au score d'expression verbale. Nous décrivons de plus une signature épigénétique sensible et spécifique.

Nous avons mis en évidence une signature épigénétique de l'ADN dans les pathologies liées à CDK13 qui peut être utilisée comme outil diagnostic et peut aider à déterminer l'origine de la présentation clinique de cette pathologie. Nous démontrons aussi un chevauchement du profil de signature épigénétique chez un individu avec un variant CCNK, présentant une atteinte clinique et fonctionnelle proche des individus avec pathologie liée à CDK13.

x27904 : Diagnostic postnatal d'une trisomie 18 due à un remaniement complexe associant un isochromosome 18p et un isochromosome 18q devant une cardiopathie congénitale syndromique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Chloé PUISNEY-DAKHLI (1), Aminata BA (1), Valérie SAGNES (1), Aïcha BOUGHALEM (2), Gérard TACHDJIAN (1), Nelly FRYDMAN (1), Judith MELKI (3), Aline RECEVEUR (1)

1. Laboratoire de Cytogénétique, Service d'Histologie, Embryologie, Cytogénétique, Hôpital Antoine Bécère, GHU Paris Saclay, AP-HP, Clamart, France
2. Cytogénétique & Génétique Moléculaire, CERBA, Saint Ouen l'Aumône, France
3. Unité de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil Esssonnes, France

Mots clefs : Trisomie 18, cardiopathie, isochromosome 18p, isochromosome 18q, mosaïque

Résumé :

Le syndrome d'Edwards (ou trisomie 18) est caractérisé par un retard de croissance, une dolicocephalie, une dysmorphie craniofaciale, des anomalies des membres et des malformations viscérales. Associée à une incidence de 1/6000 à 1/8000 naissances, la trisomie 18 entraîne le décès de plus de 95% des fœtus atteints *in utero*. Cette anomalie se caractérise par la présence d'un chromosome 18 surnuméraire qui peut être homogène ou en mosaïque, libre ou par translocation. Il s'agit d'un syndrome très sévère et la plupart des patients (90%) décèdent avant un an. Cependant, pour des raisons mal connues, la survie des fœtus féminins est meilleure tout comme celle des patients présentant une trisomie 18 en mosaïque. En effet, une minorité de patients présentent une trisomie 18 en mosaïque et le tableau clinique va d'un phénotype sévère avec malformations multiples à un phénotype normal.

Nous rapportons ici le cas d'une fillette de 5 ans qui présente une communication inter-ventriculaire (CIV) et une communication inter-auriculaire (CIA). Elles sont associées à un bloc auriculo-ventriculaire qui a nécessité la mise en place d'un pace maker. En plus de la cardiopathie, l'enfant présente une malrotation du rein droit sans anomalie de taille, des anomalies de pigmentation cutanée avec des zones d'hypo et hyperpigmentation, et un retard psychomoteur avec une marche acquise à 2 ans et un retard cognitif modéré. L'analyse par CGH-array a mis en évidence un gain du chromosome 18 avec un log ratio 0.388 suggérant une trisomie 18 présente en mosaïque forte (90%). Le caryotype et l'hybridation fluorescente *in situ* ont mis en évidence un caryotype déséquilibré présentant un isochromosome du bras long d'un chromosome 18 associé à un isochromosome du bras court d'un chromosome 18 dans 85% des cellules (Formule ISCN 2016 : 47,XX+i(18)(p10),+i(18)(q10),+18). Une analyse par hybridation fluorescente *in situ* avec une sonde centromérique du chromosome 18 sur des cellules buccales de l'enfant a montré une disomie des chromosomes 18. Ce résultat est en faveur d'une mosaïque tissulaire. L'étude familiale n'a pas mis en évidence d'anomalies impliquant le chromosome 18 : ce remaniement est donc survenu *de novo*.

En conclusion, l'étude de ce cas de trisomie 18 atypique nous permet de décrire le premier cas de trisomie 18 en mosaïque caractérisé par la présence d'un isochromosome 18q et d'un isochromosome 18p. Le tableau clinique associé à cette trisomie 18 atypique est moins sévère que celui associé à une trisomie 18 libre et homogène, cela est probablement expliqué par la mosaïque.

x27906 : Errance et impasse diagnostiques : adaptation du cartouche génomique BNDMR

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sarah Otmani (1), Céline Angin (1), Arnaud Sandrin (1), Nicolas Chatron (2), Céline Dampffoffer (3), Laurent Demougeot (4), Mélanie Fradin (5), David Geneviève (6), Sylvie Odent (7), Caroline Racine (8), Alain Verloes (9), Laurence Faivre (8)

1. Banque Nationale de Données Maladies Rares, AP-HP - Département Innovation & Données, Paris, France
2. Laboratoire de cytogénétique, CHU de Lyon, Lyon, France
3. Filière de santé maladies rares AnDDI-Rares, CHU de Lyon, Lyon, France
4. Filière de santé maladies rares AnDDI-Rares, CHU de Dijon, Dijon, France
5. Filière de santé maladies rares AnDDI-Rares, CHU de Rennes, Rennes, France
6. Filière de santé maladies rares AnDDI-Rares, CHU de Montpellier, Montpellier, France
7. Filière de santé maladies rares AnDDI-Rares, CHU de Rennes, Rennes, France
8. Filière de santé maladies rares AnDDI-Rares, CHU de Dijon, Dijon, France
9. Filière de santé maladies rares AnDDI-Rares, AP-HP, Paris, France

Mots clefs : BNDMR, BaMaRa, maladies rares, diagnostic, PNM3, PFMG

Résumé :

La Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) est un outil national d'épidémiologie et de santé publique sur les maladies rares. La collecte des données du Set de Données minimum (SDM) est faite par les centres maladies rares labellisés, soit dans le dossier patient informatisé (DPI) de l'hôpital (mode connecté), soit dans l'application web BaMaRa (mode autonome).

Le SDM contient 2 items relatifs à la génétique : le gène (référentiel HGNC) et la mutation (texte libre). En plus du SDM, l'application BaMaRa contient un cartouche optionnel, défini avec la filière de santé maladies rares AnDDI-Rares en 2015 permettant de décrire les anomalies chromosomiques (nombre de chromosomes, type d'anomalie, localisation, etc.).

Dans le cadre de l'action 1.7 du Plan National Maladies Rares 3 visant à diminuer l'errance et l'impasse diagnostiques, une révision des items de génétique de BaMaRa a été initiée. L'objectif est de mieux décrire les patients et leur parcours diagnostic afin de les orienter vers les bons examens et ainsi favoriser le diagnostic. Le succès de cette refonte au sein de BaMaRa sera évalué afin de décider de l'opportunité de les intégrer in fine dans les modules maladies rares des DPI.

Un groupe de travail inter-filières, coordonné par la filière AnDDI-Rares, a élaboré la liste des modifications des items existants et des nouveaux items. La liste des examens génétiques réalisés va être mise à jour pour prendre en compte les nouvelles techniques. La distinction entre le diagnostic clinique et étiologique a été demandée et va se concrétiser par de nouveaux items (confirmation génétique du diagnostic ; la distinction entre l'âge au diagnostic clinique et l'âge au diagnostic génétique). Le descripteur des anomalies chromosomique va être simplifié. Une nouvelle section permettra de décrire les variants. La faisabilité et la pertinence de ces demandes a été évaluée tout au long des échanges par l'équipe de la BNDMR, afin d'assurer une cohérence avec les bases de données européennes mais aussi avec les plateformes de séquençage du Plan France Médecine Génomique. Un projet d'interopérabilité avec ces dernières est en cours de construction afin de limiter les saisies dans de multiples bases de données.

Ces nouveaux éléments viendront enrichir les analyses de données à venir et ainsi contribuer à améliorer le diagnostic des patients atteints de maladies rares et mieux documenter la situation de l'errance et impasse diagnostiques en France.

x27911 : Caractérisation phénotypique de familles et individus porteurs de variants pathogènes du gène PHIP et comparaison avec la littérature : d'un phénotype reconnaissable à l'intérêt de l'épissignature

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Aline VINCENT-DEVULDER (1), Pauline BOIROUX (2), Anne-Sophie DENOMME-PICHON (3), Cindy COLSON (4), Varoona BIZAOUI (5), Laurence FAIVRE (3), Aurélien JUVEN (3), Frédéric TRAN (3), Christophe PHILIPPE (3), Gwenaël LE GUYADER (6), Salima EL CHEHADEH (7), Anne-Marie GUERROT (8), Alice GOLDENBERG (8), Marion GERARD (9), Nicolas GRUCHY (10), David GENEVIEVE (11), Marjolaine WILLEMS (2)

1. Génétique Médicale, CHU de Caen, Caen, France
2. Génétique Médicale, CHU de Montpellier, Montpellier, France
3. Génétique Médicale, CHU de Dijon, Dijon, France
4. Génétique Médicale, CHU de Lille, Lille, France
5. CAMSP, CH de l'Estran, Avranches, France
6. Service de Génétique Médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France
7. Service de Génétique Médicale, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France
8. Service de Génétique Médicale, CHU de Rouen, Rouen, France
9. Génétique Médicale, CHU Caen, Caen, France
10. Service de Génétique Médicale, CHU de Caen, Caen, France
11. Génétique Médicale, CHU de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : PHIP mutations, déficience intellectuelle, particularités morphologiques, phénotype, génotype, obésité, épissignature, neurodéveloppement

Résumé :

Les variants hétérozygotes pathogènes ou probablement pathogènes du gène *PHIP* (numéro ORPHA:589905, MIM# 612870) ont été associés à des troubles du comportement, à des troubles des apprentissages et/ou une déficience intellectuelle (DI) ainsi qu'au surpoids et à l'obésité. A ce jour, aucune particularité morphologique caractéristique n'a été décrite. *PHIP* code pour la Pleckstrin homology domain-interacting protein (PHIP), impliquée notamment dans la prolifération et la survie cellulaire via l'ubiquitine ligase (E. Craddock et al, 2019). Une étude récente a également permis d'identifier PHIP comme régulateur de l'expression de la pro-opiomelanocortine (POMC), neuropeptide réprimant l'appétit (Marenne et al, 2020). Le premier individu porteur d'un variant probablement pathogène du gène *PHIP* a été décrit en 2012 comme souffrant d'un retard moteur, d'un élargissement du polygone de sustentation, d'un retard de langage sévère, et d'une DI (de Ligt et al. 2012). Depuis, 42 individus supplémentaires ont été décrits, la grande majorité d'entre eux présentant une variation pathogène survenue *de novo*. Les caractéristiques cliniques les plus fréquemment rapportées dans la littérature sont : sourcils horizontaux, strabisme, blépharophimosis, ptosis, philtrum long, lèvres charnues ou une lèvre supérieure fine, un front haut, des lobes/oreilles élargis et des narines antéversées. Des doigts courts ou effilés ou une clinodactylie ont également été rapportés (Jansen et al, 2018).

La présente collaboration permet d'établir le phénotype clinico-biologique détaillé de 17 nouveaux individus dont 4 cas sporadiques et 13 cas familiaux (5 familles), présentant un variant pathogène ou probablement pathogène de *PHIP*. Les traits les plus fréquemment identifiés dans notre cohorte sont : les narines antéversées, le philtrum long et lisse, la lèvre supérieure fine et un surpoids ou une obésité. La comparaison avec la littérature permet d'étayer l'existence d'un profil morphologique spécifique des individus porteurs de variation pathogène ou probablement pathogène du gène *PHIP*. Cependant, il est régulièrement difficile d'établir la pathogénicité d'un variant identifié dans un contexte de trouble neurodéveloppemental syndromique, et le caractère *de novo*, ou une ségrégation familiale compatible ne sont pas des arguments suffisants lorsque les symptômes cliniques ne sont pas suffisamment spécifiques. Nous proposons donc dans ce

contexte l'établissement d'une cohorte nationale de patients présentant des variations du gène *PHIP* afin d'effectuer une description clinico-biologique plus détaillée et une analyse du profil de l'épisignature, afin de déterminer si cette dernière peut être un outil permettant de caractériser la pathogénicité de variants du gène *PHIP* de signification inconnue.

x27917 : Apport du NGS dans l'analyse génétique des hyperparathyroïdies primitives et des hypercalcémies**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Sophie GIRAUD (1), Ilias HAMNY (2), Jean-Christophe LIFANTE (3), Laurent BRUNAUD (4), Odile BERA (5), Stéphanie DUPASQUIER (1), Françoise BORSON-CHAZOT (2), Alain CALENDER (1)

1. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, BRON, France
2. Service d'Endocrinologie, Hospices civils de Lyon, BRON, France
3. Service de Chirurgie digestive, oncologique et d'urgences, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Bénite, France
4. Service de Chirurgie générale et endocrinienne, CHU de Nancy, Vandoeuvre les Nancy , France
5. UF d'Oncogénétique - Service de Virologie-Immunologie, CHU de Martinique - HôpitalZobda-Quitman, Fort de France, Martinique

Mots clefs : NGS , hyperparathyroïdie , hypercalcémie**Résumé :**

Objectif : nous avons développé la technique de NGS (Next Generation Sequencing) pour le dépistage génétique des tumeurs neuro-endocrines. Nous avons repris les résultats de ces analyses chez les patients adressés pour hyperparathyroïdie (HPT) ou hypercalcémie pour vérifier l'efficacité de notre approche par rapport aux recommandations nationales (indication d'analyse dans les situations d'HPT familiales ou syndromiques ou isolées avant 50 ans)

Méthodes : nous avons revu les éléments cliniques et les résultats obtenus depuis 3 ans par l'analyse en NGS de la partie codante et des bornes introniques de 7 gènes, chez les patients adressés pour HPT ou hypercalcémie dans le cadre des recommandations du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE).

Résultats : 458 patients ont été analysés chez qui 61 variants ont été détectés avec 5 délétions de grande taille dont 36 dans le gène MEN1 et 13 dans un des gènes des hypercalcémies hypocalciuriques familiales (FHH) ; 48 ont été classés en variants pathogènes ou probablement pathogènes (dont un en mosaïque) et 13 en variants de signification inconnue. La majorité des patients avec un variant n'avait pas d'antécédents familiaux, une atteinte uniquement parathyroïdienne et un âge au diagnostic plus précoce.

Conclusion : nous avons pu vérifier la sensibilité et l'intérêt du NGS avec l'analyse synchrone d'un panel de gènes chez des patients avec une hyperparathyroïdie même isolée ou d'une hypercalcémie, permettant parfois le diagnostic rétrospectif de FHH. Les restrictions d'analyse aux indications du GTE restent pertinentes si l'on veut conserver un seuil de détection de mutation acceptable (13,3% ici). Le nombre important de patients avec une atteinte multiple ou familiale sans anomalie génétique identifiée incite à développer des outils d'analyse complémentaire.

Pièce jointe : ABSTRACT hpt assises 2022.pdf

x27923 : Identification of novel mutations by targeted NGS in Moroccan families clinically diagnosed with a neuromuscular disorder

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

khaoula rochdi (1)

1. Laboratoire de génomique et génétique humaine, Institut Pasteur du Maroc -Casablanca, Casablanca, Maroc

Mots clefs : Neuromuscular Disorders; NGS; Hereditary Spastic Paraplegia Type 35 (SPG35); North Africa

Résumé :

The identification of underlying genes of genetic conditions has expanded greatly in the past decades, which has broadened the field of genes responsible for inherited neuromuscular diseases. The main purpose of molecular genetic diagnosis is to select the most suitable therapeutic option and treatment. Next-generation sequencing (NGS) combined with Sanger sequencing could assist with understanding the hereditary variety and underlying disease mechanisms in these disorders.

Two novel homozygous mutations were described in this study. The SIL1 mutation is the first identified in the Moroccan population, and which encodes for an endoplasmic reticulum resident co-chaperone, the mutation was identified as the main cause of Marinesco-Sjogren syndrome in one patient. While the second mutation identified in the fatty acid 2-hydroxylase gene (FA2H) was associated with the Spastic paraplegia 35 in another patient, both transmitted in an autosomal recessive pattern. The SIL1 patients usually present with the characteristic triad, even though some clinical features such as cataracts might be missing in young children. Since cognitive impairment is not necessarily present, even the patients not manifesting intellectual disability but a Marinesco-Sjogren syndrome-compatible phenotype should get SIL1 mutation analysis. As well as hereditary spastic paraplegia (HSPs) being considered as the most genetically diverse neurologic disorders. These conditions are extremely rare in the North African population and may be underdiagnosed due to overlapping clinical characteristics and heterogeneity of these diseases. We have reported in this study mutations associated with the diseases found in the patients. In addition, we have narrowed the phenotypic spectrum, as well as the diagnostic orientation of patients in neuromuscular diseases, who might have very similar symptoms to other disease groups.

Pièce jointe : ASSISES_21.docx

x27925 : Les initiatives innovantes de la Plateforme d'Expertise Maladies Rares Bourgogne Franche-Comté, au service des patients atteints de maladies rares de la région

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Elodie GAUTIER (1), Sonia GEORGER (1), Julie GUCCIARDI (2), Christel THAUVIN (3), Pierre VABRES (4), Philippe BONNIAUD (5), Bernard BONNOTTE (6), Frédéric HUET (7), Fabienne VOLOT (8), Agnès JACQUIN (9), Yannick BEJOT (10), Marie BOURNEZ (11), Candace BEN SIGNOR (12), Jean-Christophe EICHER (13), Vanessa LEGUY (14), Sylvie FALCON-EICHER (15), Florent PEEREN (16), Jérôme BLOCHER (17), Daniel AMSALLEM (18), Juliette PIARD (19), Elise BOUCHER-BRISCHOUX (20), Franck SCHILLO (21), Elisabeth CUDRY (22), Stéphanie VACHEROT (23), Jean-Michel FOURRIER (24), Mélanie GALLANT (25), Stéphanie THIRIET (26), Laurence FAIVRE (1)

1. PEMR BFC, CHU Dijon, DIJON, France
2. PEMR BFC, CHU Dijon, BESANCON, France
3. CRMR Déficiences Intellectuelles de causes rares, CHU Dijon, Dijon, France
4. CRMR MAGEC, CHU Dijon, Dijon, France
5. CRMR maladies pulmonaires rares de l'adulte, CHU Dijon, DIJON, France
6. CRMR cytopénies auto-immunes de l'adulte, CHU Dijon, DIJON, France
7. CRC Mucoviscidose, CHU Dijon, Dijon, France
8. CRC maladies hémorragiques constitutionnelles, CHU Dijon, DIJON, France
9. CRC Sclérose latérale amyotrophique, CHU Dijon, DIJON, France
10. Centre mémoire ressources et recherche, CHU Dijon, DIJON, France
11. CCMR Maladies osseuses constitutionnelles, CHU Dijon, DIJON, France
12. CCMR Maladies endocriniennes de la croissance et du développement, CHU Dijon, DIJON, France
13. CCMR cardiomyopathies, CHU Dijon, DIJON, France
14. Médecine interne, CHU Dijon, Dijon, France
15. CCMR Malformations cardiaques congénitales complexes, CHU Dijon, DIJON, France
16. Direction du Contrôle de gestion et de la contractualisation interne, CHU Dijon, DIJON, France
17. Direction relations usagers et qualité, CHU Besançon, BESANCON, France
18. CCMR Maladies neurogénétiques, CHU Besançon, Besançon, France
19. CCMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs, CHU Besançon, BESANCON, France
20. CCMR Déficiences Intellectuelles de cause rare, CHU Besançon, BESANCON, France
21. CCMR Maladies rares de la surrenale & hypophyse, CHU Besançon, BESANCON, France
22. Association VML, CHU Dijon, DIJON, France
23. Association Autour des Williams, CHU Dijon, DIJON, France
24. Association APEFPI, CHU Dijon, DIJON, France
25. Alliance Maladies Rares, CHU Dijon, DIJON, France
26. ERHR, PEP 21, DIJON, France

Mots clefs : PEMR; initiatives innovantes; patients; soin; formation; recherche

Résumé :

La PEMR BFC fait partie des premières PEMR mises en place en France. La coordination de cette plateforme est assurée par le CHU de Dijon-Bourgogne, organisé sous la forme d'une fédération maladies rares (MR) depuis 2009, en partenariat avec le CHU de Besançon. La PEMR BFC fédère 11 CRMR et CRMC (8 à Dijon et 3 à Besançon) et 101 CCMR (46 à Dijon et 55 à Besançon), appartenant à 22 filières de santé maladies rares. Les associations de malades fortement impliquées dans les prises de décision de la PEMR BFC, via le comité de pilotage et participent ainsi à répondre aux besoins des patients. La PEMR BFC est organisée autour de 4 axes : Information et Communication / Soins / Formation / Recherche. Plusieurs actions ou projets ont déjà été menés à bien depuis la mise en place de la PEMR BFC.

Des activités particulièrement innovantes dans le cadre des maladies rares sont à souligner :

- Soins : Un enseignant en activités physiques adaptées propose une nouvelle offre de soins de bilan et rééducation des patients atteints de maladies rares (pneumologiques, cardiologiques, obésités syndromiques, troubles du neuro-développement, ...) par l'activité physique en fonction de leur handicap.

- Formation : Des soirées patients-familles-soignants trimestrielles en ligne autour de thématiques variées et transversales choisies par les associations de patients rencontrent un vif succès auprès des participants. Ont déjà été traités : « Comment parler de ma maladie rare à mon entourage ? », « Le risque de la COVID-19 chez les enfants porteurs de maladies rares et chroniques », « Comment faire face au regard de l'autre », « Soins palliatifs et maladies rares, parlons-en ! », « Douleur et maladies rares ». Ces réunions en ligne sont visionnables à distance via le site internet de la PEMR.

- Recherche : Pour renforcer les liens entre les associations de patients et les équipes de recherche, les rencontres « Raremène ta science » ont été imaginées. Les chercheurs concernés présentent de façon vulgarisée leurs travaux en lien avec la pathologie choisie et échangent avec les participants. Comprendre ce qui se passe au sein d'un laboratoire de recherche est très attendu des patients.

La PEMR BFC, de par son dynamisme organisationnel, la cohérence de ses projets, la cohésion de l'ensemble de son équipe doit poursuivre son travail au service des patients et leurs familles.

Plus d'informations : <http://www.pemr-bfc.fr>

x27926 : Impact de l'hétérogénéité génétique sur la connectivité cérébrale en psychiatrie**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Clara Moreau (1), Annabelle Harvey (2), Kuldeep Kumar (2), Guillaume Huguet (3), Sebastian Urchs (4), Elise Douard (2), Laura Schultz (5), Michael Owen (6), David Linden (7), Sarah Lippe (2), Carrie Bearden (8), Laura Almasy (5), David Glahn (9), Paul M Thompson (10), Thomas Bourgeron (11), Pierre Bellec (12), Sebastien Jacquemont (13)

1. Neurosciences, Institut Pasteur, Paris, France
2. Neurosciences, UdeM, Montreal, Canada
3. Genetique, UdeM, Montreal, Canada
4. Neurosciences, Mc Gill University, Montreal, Canada
5. Biomedical and Health Informatics, CHOP, Philadelphia, Etats-Unis
6. Neuroscience and Mental Health Research Institute, Cardiff University, Cardiff, Royaume-Uni
7. Neurosciences, MRC Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff, Royaume-Uni
8. Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, UCLA, Los Angeles, Etats-Unis
9. Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Etats-Unis
10. Imaging Genetics Center, Stevens Institute for Neuroimaging and Informatics, USC, Los Angeles, Etats-Unis
11. Human Genetics and Cognitive Functions, Pasteur Institute, Paris, France
12. Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, UdeM, Montreal, Canada
13. Sainte Justine Research Center, UdeM, Montreal, Canada

Mots clefs : Troubles du neurodéveloppement, Condition polygénique, Variation en nombre de copies, Connectivité fonctionnelle cérébrale**Résumé :**

Les variations en nombre de copies (CNVs) et les variants communs confèrent un risque pour les troubles neurodéveloppementaux (TNDs). Des modèles basés sur un effet additif ont été développés afin de quantifier l'impact des CNVs sur la cognition et leur risque d'association avec un TND (Odd-ratio). Ces modèles combinent les gènes contenus dans les CNVs et les variants utilisés pour construire les scores polygéniques [1]. Cependant, les effets potentiels des CNVs sur le cerveau - plus précisément sur la connectivité cérébrale - restent largement inconnus. Si le comportement humain est sous-tendu par les réseaux de connectivité cérébrale, l'effet des variants génétiques sur la connectivité fonctionnelle (FC) devrait être proportionnel à leur effet sur la cognition. Dans cette étude, nous avons estimé et comparé les effets sur la FC de 1) facteurs de risque génétiques pour les TNDs, 2) conditions psychiatriques idiopathiques, 3) traits comportementaux. Nous avons également investigué la relation entre les impacts des variants génétiques sur la cognition et sur la FC.

Pour ce faire, nous avons analysé des données d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle au repos provenant de 9 jeux de données indépendants (UK-Biobank[2], ABIDE1[3], ADHD-200[4], CNP[5], Montreal rare genomic disorder family project [1], Simons Variation in Individuals Project[6], Define Neuropsychiatric-CNVs Project, UCLA, et un jeu de données regroupant 10 études sur la schizophrénie [7, 8]. 33 'connectome-wide association studies' ont été réalisées sur 16 CNVs, 7 PRS, 3 traits et 4 conditions psychiatriques sur la FC. Nous avons inclus 1005 individus porteurs de CNVs, 778 individus avec une condition psychiatrique, et 31207 individus sans diagnostic psychiatrique avéré.

Les résultats ont montré que les tailles d'effets sur la FC étaient plus élevées pour les CNVs associés au TNDs (valeurs beta entre 0.2 to 0.65 z-score) suivi par les conditions psychiatriques (0.15 to 0.42 z-score), les traits comportementaux (0.02 to 0.03 z-score), et enfin les PRS (0.01 to 0.02 z-score).

Les tailles d'effet des CNVs sur la FC étaient corrélées à leur effets sur la cognition et l'odd-ratio pour les TNDs ($r=0.86$, $p=2.07e-05$). Cependant, cette taille d'effet normalisée par un score de sévérité [1] diminuait en fonction de la taille du CNVs ($r=-0.88$, $p=6.9e-06$). De manière similaire, les PRS ont un effet disproportionnellement faible sur la FC, comparé au CNVs qui confèrent un risque similaire pour les conditions psychiatriques.

En conclusion, avec une approche purement catégorielle de la psychiatrie, l'hétérogénéité génétique rend

difficile notre capacité à détecter des altérations de connectivité cérébrale sous-tendant des symptômes. Il nous semble donc indispensable de suivre les recommandations de Research Domain Criteria (RDoC) du NIMH afin de définir des scores quantitatifs pertinents pour prendre en compte la diversité des patients.

(Voir bibliographie dans le document word attaché)

Pièce jointe : Impact de l'hétérogénéité génétique sur la connectivité cérébrale en psychiatrie.docx

x27929 : Mosaïcisme somatique dans SPAST : une série de 4 cas**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Chloé Angelini (1), Cyril GOIZET (1), William CAMU (2), Christel Depienne (3), Marine Guillaud Bataille (4), Heron Benedicte (5), Perrine Pennamen (1), Giovanni Stevanin (6), Clarisse Scherer (7), Caroline Rooryck Thambo (1), Guillaume BANNEAU (8), Eric Le Guern (4)

1. Service de génétique, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
2. Service de génétique, CHU de Montpellier, Montpellier, France
3. Service de génétique, Institute of Human Genetics, Essen, Allemagne
4. Service de génétique, Pitié Salpêtrière, Paris, France
5. Service de génétique, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
6. Sorbonne Université, Institut du Cerveau, INSERM U 1127, Paris, France
7. Service de génétique, CHU d'Angers, Angers, France
8. Service de génétique, CHU de Toulouse, Toulouse, France

Mots clefs : mosaïcisme, paraparésies spastiques, SPAST, SPG4**Résumé :**

Les paraplégies spastiques héréditaires sont un groupe de maladies neurodégénératives rares, et hétérogènes sur le plan génétique, avec plus de 70 gènes impliqués. Les variants dans *SPAST* sont l'étiologie la plus fréquente, et sont responsables de la paraplégie spastique de type 4 ou SPG4 (*spastic paraplegia type 4*). L'âge de début peut varier, même au sein d'une même famille, et des cas de pénétrance incomplète ont été décrits. Le mosaïcisme somatique est un événement extrêmement rare pour ce gène, a été décrit chez seulement 3 patients dans la littérature. Nous rapportons ici une série de 4 patients présentant des variants dans *SPAST* en mosaïque, et confirmons que le mosaïcisme somatique dans *SPAST* est un événement rare, mais néanmoins à ne pas méconnaître en raison des conséquences pour le conseil génétique.

Pièce jointe : Abstract SPAST - Chloé Angelini.docx

x27930 : Neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer : état des lieux, perspectives diagnostiques et thérapeutiques**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Chloé Angelini (1), Patricia Fergelot (1), Claudio Plaisant (1), Julie Deforges (1), Virginie Raclet (1), Benoit Arveiler (1), Caroline Rooryck Thambo (1), Cyril GOIZET (1)

1. Service de génétique, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : NBIA, fer, noyaux gris centraux, chélation conservatrice du fer**Résumé :**

Les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer, ou NBIA, sont un groupe de maladies rares, dont le point commun est une accumulation cérébrale de fer dans les noyaux gris centraux, principalement dans les globi pallidi et la substance noire, associée à des troubles neurologiques variés. La prévalence est ultra-rare, avec des présentations cliniques hétérogènes dans l'âge de début et l'évolution. Il existe actuellement 15 gènes responsables de NBIA. Le laboratoire de biologie moléculaire du CHU de Bordeaux réalise depuis 2014 le séquençage de 9 de ces gènes, et a permis d'établir un diagnostic moléculaire chez 63 patients, permettant donc d'affiner et de compléter les phénotypes associés à chaque gène décrits dans la littérature. Cependant, 169 patients restent sans diagnostic moléculaire à l'issue de ce séquençage. Il ressort de l'analyse de ces données que la principale différence porte sur l'âge de début de la maladie, avec un âge nettement plus tardif pour les patients sans diagnostic à l'issue du panel. Nous avons réalisé un séquençage d'exome en trio pour 4 de ces patients. L'analyse de ces exomes n'a pas permis de dégager de piste diagnostique ; cependant, le séquençage d'exome présente de nombreuses limites, et une analyse non concluante à ce jour n'exclut pas la possibilité de réaliser dans le futur un diagnostic moléculaire pour ces patients. Enfin, la prise en charge des NBIA reste pour l'instant exclusivement symptomatique. Il existe de nombreuses pistes thérapeutiques actuellement en cours d'essai et de validation, une des plus sérieuses étant représentée par la chélation conservatrice du fer administrée à un stade précoce de la maladie, permettant de nourrir l'espoir d'un traitement dans un futur proche.

Pièce jointe : Abstract NBIA.docx

x27933 : ifCNV: a novel Isolation-Forest-based package to detect Copy Number Variations from various NGS datasets

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Simon Cabello-Aguilar (1)

1. , , Montpellier, France

Mots clefs : copy number variation; isolation forest.

Résumé :

Copy number variations (CNVs) are an essential component of genetic variation distributed across large parts of the human genome. CNV detection from Next Generation Sequencing data and artificial intelligence algorithms as arose in the recent years. However, only few tools have taken advantage of machine learning algorithms for detecting CNVs, and none proposes artificial intelligence to automatically detect probable CNV positive samples. Furthermore, most of the CNV-software that are generally developed for a specific type of data have a sub-optimal reliability for practice in routine, mostly because of their lack of adaptability by the user depending on the dataset to analyze. With careful consideration of these issues, we propose here ifCNV, a new open-source software available in R and python with customizable parameters. ifCNV combines artificial intelligence using two isolation forests and a comprehensive scoring method to faithfully detect CNVs among various samples. It was validated using datasets from diverse origins (capture, amplicon, germline and somatic) and it exhibits high sensitivity, specificity, and accuracy (from 0.9 to 1 depending on the dataset). ifCNV is an open-source software publicly available that allows the detection of CNVs in many clinical situations.

x27936 : Résolution d'une hérédité manquante familiale par analyse combinée de séquençage de deuxième et troisième génération d'ADN et d'ARN**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Camille AUCOUTURIER (1, 2), Camille AUCOUTURIER (1, 2), Louise CRIVELLI (3), Céline QUESNELLE (1), Sosthene BARBACHOU (1), Alexandre ATKINSON (1, 4), Imene CHENTLI (1, 4), Agathe RICOU (1, 4), Flavie BOULOUARD (1, 4), Laurent CASTERA (1, 4), Dominique VAUR (1, 4), Raphael LEMAN (1, 4), Sophie KRIEGER (1, 2)

1. Laboratoire de Biologie et de Génétique du Cancer, Centre Francois Baclesse, CAEN, France
2. Inserm U1245, Normandie Univ, UNIROUEN ET UNICAEN,, Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine, , CAEN, France
3. Service d'Oncogénétique, Centre Eugène Marquis, RENNES, France
4. Inserm U1245, Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine, CAEN, France

Mots clefs : Epissage, RNAseq, short read, long read, syndrome HBOC**Résumé :**

Identifier une anomalie moléculaire utilisable pour la prise en charge des familles prédisposées aux cancers du sein et de l'ovaire est un enjeu majeur. Actuellement, les approches diagnostiques moléculaires ne permettent sa caractérisation dans seulement 10% des cas. Afin d'explorer cette hérédité manquante, nous avons sélectionné une famille lourdement prédisposée composée de trois sœurs dont deux sœurs atteintes respectivement d'un cancer du sein médullaire à 39 ans et d'un cancer de l'ovaire à 49 ans, dont la mère est décédée d'un cancer du sein à 59 ans. L'analyse par DNaseq ciblé de courts fragments était non informative pour cette famille. Nous avons utilisé une analyse combinée de RNAseq ciblé short-read et long-read pour étudier l'expression et le profil d'épissage des gènes d'intérêt dans cette indication, à partir de lignées lymphoblastoïdes. Par RNAseq short-read ciblé, nous avons identifié chez les deux sœurs atteintes, une diminution d'expression du gène *BRCA1*, probablement liée à la dégradation de transcrits aberrants par *nonsense mediated decay*. En effet, deux jonctions anormales d'épissages au niveau de l'intron 13 ont été identifiées dans ce gène. Par une approche innovante de RNAseq long-read ciblé, nous avons identifié que ces épissages anormaux sont la conséquence de l'insertion d'un élément mobile de type rétrotransposon. Cet élément mobile est en cours de caractérisation par DNaseq Long Read. La tumeur ovarienne présente une perte d'hétérozygotie et une déficience du système réparation de l'ADN par recombinaison homologue. Elle exprime également ces transcrits anormaux et l'effet sur l'épissage tant au niveau tumoral que constitutionnel est total. Nous avons développé un test ciblé permettant d'identifier les porteurs de cet élément mobile Cette anomalie co-ségrége avec la maladie dans cette famille. Ce résultat souligne l'apport du séquençage de deuxième et troisième génération pour résoudre l'hérédité manquante observée dans certaines familles fortement prédisposées et ainsi optimiser leur prise en charge préventive et thérapeutique.

Pièce jointe : Abstract_RNAseq_Short_Long_Read_Famille_Rennes_Assises_génétique_2022.docx

x27938 : Description de six nouveaux patients avec une encéphalopathie liée à GLYT1 et variants bialléliques dans le gène SLC6A9 : de la forme fœtale létale à la survie à long-terme

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sandra Whalen (1), Domitille Bommier-Laur (2), Judith Melki (3, 4), Marom Romit (5), Carlos Bacino (5), Haley Streff (5), Maria Blazo (6, 7), Cyril Mignot (8), Min Anh Triboulet (9), Florence Robin-Renaldo (9), Arnaud Isapof (9), Julien Buratti (10), Klaus Dieterich (11, 12), Xenia Martin (13, 14), Julien Faure (13, 14), Delphine Héron (15), Boris Keren (16)

1. UF de génétique clinique, CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs, APHP Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
2. Service de neuropédiatrie, APHP, Hôpital Robert Debré, Paris, France
3. Unité de génétique médicale, Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs, APHP, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France
4. Inserm UMR-1195, Université Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France
5. Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, Texas, Etats-Unis
6. Department of Genetics, Baylor Scott & White Medical Center, Temple, Texas, Etats-Unis
7. College of Medicine, Texas A&M University Health Science Center, Bryan, Texas, Etats-Unis
8. UF de génétique clinique, Centre de Référence Maladies Rares Déficiences intellectuelles de causes rares, APHP, Hôpital Trousseau, Paris, France
9. Service de neuropédiatrie, APHP Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
10. Département de Génétique, APHP Sorbonne Université, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France
11. Service de génétique, Centre de référence de l'arthrogrypose, hôpital Couple-Enfant, CHU de Grenoble-Alpes, Grenoble, France
12. Université Grenoble-Alpes, Université Joseph-Fournier, Grenoble, France
13. Pôle de Biologie, Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes, Grenoble, France
14. Inserm U1216, Université Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, Grenoble, France
15. Département de génétique, Centre de Référence Maladies Rares Déficiences intellectuelles de causes rares, APHP, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris, France
16. Centre de génétique moléculaire et chromosomique, UF de génomique du développement, APHP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Résumé :

L'encéphalopathie liée à GLYT1 (Glycine transporter 1) (OMIM# 617301) est une anomalie du métabolisme de la glycine secondaire à des variants bialléliques dans le gène SLC6A9. A ce jour six enfants et trois fœtus sont décrits. Un fœtus avait un hydrops et deux avaient une arthrogrypose sévère menant à une interruption de grossesse. Les six enfants nés présentaient une arthrogrypose, une hypotonie marquée et une détresse respiratoire nécessitant une ventilation invasive prolongée. Ils ont développé des sursauts non épileptiques avec hyperréactivité au bruit et aux stimulations, une hypertonie périphérique, et un retard psychomoteur sévère. Les patients avaient une hypotonie faciale et des particularités morphologiques faciales communes. Le taux de glycine dans le LCR et le ratio LCR/sang était élevé. Quatre enfants sont décédés entre les âges de 2 jours et 7 mois, et les deux enfants vivants (âgés de moins de 2 ans) avaient un retard de développement sévère.

GLYT1 participe à la régulation du taux de glycine dans les fentes synaptiques et est exprimé principalement sur les astrocytes des régions caudales où la glycine joue un rôle de neurotransmetteur inhibiteur. Dans ces synapses, l'élévation du taux de glycine entraîne un excès d'inhibition via l'hyperactivation des récepteurs à la glycine (GlyR) et serait à l'origine, en anténatal et post-natal immédiat, de l'hypotonie, l'arthrogrypose et la détresse respiratoire. La baisse secondaire d'activité GlyR par rétrocontrôle négatif serait responsable de l'apparition des sursauts et de l'hypertonie. GLYT1 est aussi exprimé dans les parties antérieures du cerveau où la glycine est un co-agoniste des récepteurs NMDA (NMDARs) impliqués dans la neurotransmission excitatrice glutamatergique. Dans ces synapses, l'accumulation de glycine entraîne une hyperactivation des NMDARs, qui expliquerait l'atteinte cognitive et les anomalies cérébrales. L'endocytose des NMDARs en post-natal tardif expliquerait l'amélioration de l'atteinte centrale. Il est par ailleurs connu que l'utilité de GLYT1 diminue avec le temps, indispensable en période post-natale immédiate puis négligeable à l'âge adulte, ce qui expliquerait la disparition de certains signes tels que les sursauts.

Nous décrivons six nouveaux patients de quatre familles avec des variants bialléliques dans le gène SLC6A9, et précisons le spectre phénotypique et génotypique de l'encéphalopathie liée à GLYT1. Les signes cliniques étaient les mêmes que précédemment décrits, et nous rapportons de plus une survie à long terme pour quatre patients (âgés de 18 mois à 11 ans) avec un trouble du neurodéveloppement moins sévère qu'aurait pu laisser présager la période néonatale. Deux patientes ont une déficience intellectuelle modérée et une a des difficultés scolaires sans déficience intellectuelle. Nous décrivons également deux formes fœtales sévères avec une arthrogrypose et une akinésie fœtale, ayant mené à une interruption médicale de grossesse.

x27939 : Evaluation of parents' expectations and knowledge following a genetic consultation: a preliminary study

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sarah FUNTOWIEZ (1), Annick Raas-Rothschild (1, 2), Ben Pode-Shakked (1, 2), Yonit Banet-Levi (3)

1. The Institute for Rare Diseases, Edmond & Lily Safra Children Hospital, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israël
2. Department of Pediatrics, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Ramat Aviv, Israël
3. Maccabi Health Medical Organisation, Sharon District, Netanya, Israël

Mots clefs : conseil génétique, éthique, consentement

Résumé :

New opportunities brought about by next generation sequencing technologies had revolutionized the ability to reach a timely molecular diagnosis for many rare disease's families. Most of the families attending the genetics clinic are in a long odyssey of seeking diagnosis for their child. Their visit to the geneticist consists not only of a large amount of informative data and explanations.

The aim of this preliminary study was to evaluate parents' expectations and of the meaning and differences between the different genetic tests following genetic counseling. A two-part questionnaire was built, including demographic details and specific questions. One parent was interviewed through the phone. The parents contacted visited the genetics clinic between May 2014 and December 2015. The telephone call duration lasted between 30-40 minutes. The SSCP program was used to statistically analyze the results.

95 parents among 300, answered (31%), age 21-55 years (Av.38 y SD 6.5 y) following a genetic consultation [2014-2016]. 45 children were females (48%), while 47 were males (50%). The Age of the children was between 3 and 190 months (Av. 65.5 months, SD 58.2 months). Most of the patients were referred by pediatric neurologist (28.4%). Parents expectations from the genetic consultation included: child's diagnosis (38%), family planning (14.7%), both family planning and child diagnosis (11.6%), family planning, child diagnosis and specific treatment (5.3%), because of a physician referral (4.2%), or for the child diagnosis and specific treatment (3.2%). 43.2% of parents reported that they understand the difference between genes and chromosomes. Regarding the purpose of CMA and Exome testing, respectively only 33.7% and 22.1% of the parents stated that they understand.

We did not find significant correlation between parent's occupation and knowledge regarding CMA, exome ,chromosomes and genes (Chi Test). Furthermore, parent's occupation and age of the interviewed parent did not correlate either with fear from genetic visit, nor knowledge regarding CMA, exome, chromosomes and genes.

The results of this preliminary study suggest that efforts should be addressed to educate the patient's parents in order for them to be fully aware of the advantages and disadvantages of the tests, and the significance of the results. Further study with more respondents will allow for deeper insight into whether and how culture, class and different healthcare systems influence

parents' experience.

Pièce jointe : Evaluation of parents resume assise 2022 def.docx

x27940 : Description d'une nouvelle mutation de SNX14 chez un patient présentant une ataxie spinocérébelleuse autosomique récessive.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Cécile MIGNON-RAVIX (1), Manon BAUDRY (1), Sabine SIGAUDY (2), Pierre CACCIAGLI (3), Chantal MISSIRIAN (2), Laurent VILLARD (1, 2), Florence MOLINARI (1)

1. Aix Marseille Univ, INSERM, MMG, Marseille, France
2. Département de Génétique Médicale, Hôpital de la timone, AP-HM, Marseille, France
3. APHM, CRB, Hôpital de la Timone, Marseille, France

Mots clefs : autophagie, SNX14, ataxie spinocérébelleuse, lysosome**Résumé :**

L'autophagie est un processus cellulaire très conservé qui consiste en la dégradation de composants intracellulaires par l'autolysosome. Ce mécanisme, essentiel au maintien de l'homéostasie, est particulièrement important dans les neurones qui, de par leur nature post-mitotique, sont très sensibles à l'accumulation de protéines toxiques et d'organites non-fonctionnels. De nombreuses pathologies neuro-développementales ont été associées à des mutations de gènes impliqués dans le système autophagique. Parmi ces derniers, le gène *SNX14* codant pour une protéine membranaire impliquée dans le trafic intracellulaire a notamment été associé à l'ataxie spinocérébelleuse de type 20 (SCAR20 ; OMIM#616354). La protéine SNX14 jouerait un rôle dans les processus d'endocytose et d'autophagie, en permettant notamment la liaison des gouttelettes lipidiques au réticulum endoplasmique ainsi que la fusion lysosome-autophagosome.

Nous décrivons ici un nouveau variant homozygote du gène *SNX14* (NM_153816 c.550-2A > G, p.Val184*) chez un patient, issu de parents consanguins tous deux porteurs du variant à l'état hétérozygote. Ce patient présente une déficience intellectuelle très sévère et un important retard de développement associés à un faciès grossier, une atrophie cérébelleuse, une surdité et une hypoplasie papillaire.

Les études moléculaires que nous avons réalisées montrent que ce variant du gène *SNX14*, localisé au niveau du site accepteur d'épissage de l'exon 7, conduit à un saut de cet exon et à l'apparition d'un codon stop prématuré au niveau du transcrit. L'analyse des fibroblastes du patient montrent également une absence totale de la protéine normale et, comme dans la littérature, un élargissement des lysosomes compatible avec le rôle présumé de SNX14.

En conclusion, les résultats de nos études moléculaire et fonctionnelle sur les cellules du patient ainsi que les signes cliniques observés chez celui-ci permettent de confirmer l'implication du variant dans la pathologie.

**x27948 : Configurations d'Aides et Situations d'Emploi pour les Proches Aidants d'enfants atteints de maladies rares avec
déficience intellectuelle (CASEPRA)**

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Aurore Pélissier (1), Anaïs CHENEAU (2), Clémence BUSSIERE (3), Marc FOURDRIGNIER (4), Laure Wallut (1)

1. Laboratoire d'Economie de Dijon, Université de Bourgogne, Dijon, France
2. CREG, Université Grenoble Alpes, Grenoble, France
3. ERUDITE, Université Paris Est Créteil, Paris, France
4. CEREP, Université Reims Champagne-Ardenne, Reims, France

Mots clefs : maladie rare, déficience intellectuelle, handicap rare, aidant, parent, SHS

Résumé :

Proposition de poster électronique.

Le 1er plan national d'aide aux aidants est une reconnaissance institutionnelle de leur rôle. L'une des priorités est la conciliation entre leur vie personnelle et leur vie professionnelle.

Le projet "Configurations d'Aides et Situations d'Emploi pour les Proches Aidants d'enfants atteints de maladies rares avec déficience intellectuelle" (Projets CASEPRA-Pil* et CASEPRA**) cherche à identifier et analyser **l'aide apportée par les parents** (peu documentée à ce jour) **aux enfants atteints de maladie rare avec déficience intellectuelle, dont ceux porteurs d'un handicap rare**. En effet, maladie rare et handicap rare sont souvent associés à la rareté des expertises et des aides mobilisables, à la combinaison des solutions de compensation du handicap mais aussi à l'incertitude et à un temps d'errance diagnostique important. Tous ces éléments sont de nature à influencer les configurations d'aides (entre aide informelle et aide formelle/professionnelle) et la situation d'emploi des parents-aidants.

Le poster nous permettra de présenter ce projet d'une durée de 30 mois en décrivant les enjeux, la méthodologie (phase qualitative exploratoire qui est en cours, phase quantitative d'investigation sur la base d'une enquête à venir et une phase qualitative d'approfondissement) et les premiers résultats de la phase qualitative exploratoire. *In fine*, ce projet vise à **identifier les leviers et les obstacles à la reconnaissance du rôle des parents-aidants et à la conciliation aide-vie professionnelle**. Par extension, ils pourront également éclairer d'autres situations d'aide envers des populations fragiles.

CASEPRA et CASEPRA-Pil intègrent les *Filières AnDDI-Rares et DéfiScience*, l'*Équipe Relais Handicap Rares nord-est* ainsi que deux associations : l'*UNAPEI* et le *Réseau eNorme*.

* le projet CASEPRA-Pil est lauréat de l'appel à projet « Sciences Humaines et sociales et maladies rares » 2020 » de la Fondation Maladies Rares.

** le projet CASEPRA est lauréat de l'appel à projets « Blanc (session 11) » 2020 de l'IRESP.

x27950 : *HORMAD1*, mise en évidence d'un nouveau gène responsable d'un phénotype d'azoospermie non-obstructive chez l'homme

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Ozlem Okutman (1, 2), Jean Muller (1, 3), Stéphane Viville (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Médicale UMR 1112, INSERM, IGMA, Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg (CRBS) , Strasbourg, France
2. Laboratoire de Diagnostic Génétique, Unité de Génétique de l'infertilité (UF3472), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Laboratoires de Diagnostic Génétique, IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : *HORMAD1*, non-obstructive azoospermia, male infertility, meiotic arrest, genetics

Résumé :

Non obstructive azoospermia (NOA), which is defined as an absence of sperm in the ejaculate without obstruction in the delivery system, is the most severe and frequent causes of male infertility. The optimal management of NOA is testicular sperm extraction (TESE), however sperm are absent in the testis of almost half of men with NOA. Based on familial studies of male infertility, most NOA men are believed to carry unknown autosomal mutation.

We recruited a consanguineous family comprising 3 men with NOA, diagnosed as spermatogenic maturation arrest as well as two unaffected, fertile brothers. Karyotypes were normal and no Y chromosome microdeletion was detected. Saliva samples for all of them plus both parents (seven samples in total) were collected after written consent. Ethical approval was given by the Comité de Protection de la Personne (CPP) of Strasbourg University Hospital. The Infertility Panel V3, HUS, Strasbourg, France comprising 133 genes related to infertility was applied to the index patient, no pathogenic variation was identified. Exome sequencing was then performed for all samples by the GenomeEAST platform (Illkirch-Graffenstaden) using Illumina technology. Bioinformatics analysis allowed the detection of small variants (SNV/Indels) using GATK standards as well as copy number variants (CNV) using CANOES. Small variants were annotated and ranked by VaRank while CNV were annotated using AnnotSV. For all samples, at least 4.5 GB DNA sequence were generated leading to >77% of the target exome represented with >40-fold coverage.

Data analysis revealed a homozygous stop gain variation (c.1021C>T, p.Gln341*) in the exon 13 of the *HORMAD1* (HORMA domain containing 1) gene (NM_032132.4). No pathogenic CNV was identified related to the studied phenotype. The identified variant is not listed in gnomAD or in any other public databases. Segregation analysis revealed that this variation is inherited from parents; 3 infertile brothers have the variation at the homozygous state while the two fertile brothers are carrier. The *HORMAD1* gene encodes a protein that plays a key role in meiotic progression both in males and females; knockout male and female mice are infertile. *Hormad1* deficient testes in mice exhibit meiotic arrest in the early pachytene stage, while ovaries have seemingly normal ovarian folliculogenesis after puberty. However, generated embryos are aneuploidy and arrest at blastocysts stage. Available female members of the family have been sequenced by Sanger, none has the variation homozygously. To our knowledge, this is the first report on the pathogenic *HORMAD1* variation as causative for NOA and demonstrating that *HORMAD1* is indispensable in human spermatogenesis as in mouse.

x27951 : Le panel de gènes comme outil de diagnostic et de recherche pour l'infertilité humaine non syndromique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ozlem Okutman (1, 2), Julien Tarabeux (3), Jean Muller (1, 4), Stéphane Viville (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Médicale UMR 1112, INSERM, IGMA, Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg (CRBS) , Strasbourg, France
2. Laboratoire de Diagnostic Génétique, Unité de Génétique de l'infertilité (UF3472), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Laboratoires de Diagnostic Génétique, UF de Génétique Moléculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Laboratoires de Diagnostic Génétique, IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : DNA, custom design panel, high-throughput sequencing, non-syndromic human infertility

Résumé :

The World Health Organisation (WHO) defines infertility as the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse. The etiology of infertility is very heterogeneous, which is anticipated considering both male and female reproductive systems need to behave in a precisely coordinated way in order to conceive a child. Due to the complexity of the reproductive process, standard fertility examinations fail to identify an etiology in 15 to 30% of infertile couples and such cases are then classified as "idiopathic". It is believed that about half of the idiopathic cases could be explained by a genetic defect. Some genetic factors influence males or females specifically, whereas others affect both males and females.

Until recently routine genetic tests in the field of infertility were restricted to karyotyping, CFTR mutation screening and Yq microdeletion. In women, FMR1 gene screening is used, in addition to karyotype for primary ovarian insufficiency. The improvement of high throughput sequencing (HTS) technologies has considerably modified the discovery of the genetic causes of diseases.

Since 2016, we have set up, within the genetic diagnostic service of the Strasbourg university hospital (HUS), a gene panel assay of preselected genes for the genetic diagnosis of male and female non-syndromic infertility. Since 2016, reflecting the high level of the research in this field, we have upgraded our panel two times.

Our first custom designed infertility panel (V1) contained 16 genes and resulted in a diagnostic yield of 8.3% (1/12). The second version of the panel (V2), encompassing 51 genes, allowed a diagnostic yield of 6.1% (7/113). Among these, 62 were research samples, with a diagnosis only based on semen analysis, for whom 2 pathogenic variants (3.2%) were identified. The third version of our panel (V3) contains 133 infertility genes and so far the diagnostic yield is 27.7% (18/65). Among these, 21 were research samples with well-defined infertility phenotype, for whom 8 pathogenic were identified (38%; 8/21).

Since genetics of infertility is an exploding field, it implies the necessity to carry on research in order to properly define new mutations, estimate their frequencies and to define the best clinical criteria in order to improve the pertinence of the diagnostic offer. It is almost certain that the diagnostic yield will be improved nonetheless by the HTS quality, but also by the strict inclusion criteria of infertility phenotypes, gene selection and the number of genes analysed. Our results underline the importance of inclusion criteria for genetic testing. Research will enrich the diagnostic tools offered, and the diagnostic practice will allow a better definition of the genotype/phenotype correlations to enable personalized care.

x27958 : Caractérisation fonctionnelle des éléments cis-régulateurs du gène GJB2 impliqué dans les surdités non-syndromiques

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anaïs LE NABEC (1), Cédric LE MARECHAL (1, 2), Claude FEREC (3, 2), Stéphanie MOISAN (3, 2)

1. Génétique constitutionnelle, Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, brest, France

2. , Laboratoire de Génétique Moléculaire et d'Histocompatibilité, CHRU de Brest,, Brest, France

3. Génétique constitutionnelle, Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, Brest, France

Mots clefs : Surdité; GJB2; DFNB1 ; Régulation ; 4C ; CRISPR

Résumé :

L'architecture génomique de nos chromosomes est de plus en plus étudiée et comprise. Ainsi, 8% du génome humain est couvert par des éléments *cis*-régulateurs candidats (cCREs). L'identification de ces éléments régulateurs à distance des gènes est un sujet de recherche actif depuis plusieurs années. De plus, la perturbation de ces CREs ou de la conformation 3D de la chromatine joue un rôle critique dans de nombreuses pathologies humaines.

Dans notre cas, nous nous intéressons aux surdités non-syndromiques *DFNB1*, ces surdités récessives sont associées à des mutations du gène *GJB2* (*Gap Junction Beta 2*). La mutation la plus fréquemment retrouvée est la c.35delG avec une prévalence élevée, environ 2%, dans la population entendante. Néanmoins, des cas de surdités *DFNB1* restent encore inexpliqués. De plus, cet excès de porteurs hétérozygotes sains dans la population nous laisse supposer la présence d'éléments *cis*-régulateurs à distance du gène *GJB2*.

La technique d'étude de l'organisation chromatinienne 5C (Chromosome Conformation Capture Carbon Copy) a permis d'identifier précédemment des régions enhanceurs et silencers de *GJB2*. L'étude de la protéine insulatrice CTCF a permis de proposer un modèle de régulation 3D du locus *DFNB1*.

Afin de confirmer l'activité enhanceur, nous utilisons les techniques de CRISPR interference (CRISPRi) et CRISPR activation (CRISPRa), ces premières expériences sont encourageantes et corrélient avec nos précédents résultats.

De plus, nous étudions maintenant l'ensemble des interactions entre le promoteur *GJB2* et le génome entier et celles entre les CREs de *GJB2* par la technique 4C (Circular Chromosome Conformation Capture). Cela va nous permettre de déterminer de nouvelles interactions chromatinienne au sein du locus *DFNB1* et de contrôler des interactions coopératives.

Ce travail est soutenu par La Fondation pour l'Audition, la Région Bretagne et l'Association Gaétan Saleün.

Pièce jointe : Abstract_Assises2022_AnaïsLeNabec.pdf

x27966 : Génétique moléculaire et fonctionnelle de pathologies rares de développement : de la clinique au diagnostic

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Olfa Siala (1), Olfa siala (2), KHABOU Boudour (3), DHIEB Dhoha (4), BELGUITH Neila (5), faiza fakhfakh (4)

1. Département des sciences de la vie, Laboratoire de génétique moléculaire et, Sfax, Tunisie
2. Département des sciences de la vie, Laboratoire de génétique moléculaire et, Gremda, Av I.Sahnoun, Tunisie
3. Département des sciences de la vie, Laboratoire de génétique moléculaire et, SAFX, Tunisie
4. Département des sciences de la vie, Laboratoire de génétique moléculaire et, sfax, Tunisie
5. Département des sciences de la vie, Laboratoire de génétique moléculaire et, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Pathologie de développement, syndrome malformatif, SNP fonctionnel, Epissage, Diagnostic

Résumé :

Les pathologies rares de développement regroupent un ensemble de maladies congénitales dont la sévérité phénotypique varie d'une létalité intra-utérine ou néonatale jusqu'à une prise en charge continue. Dans ce contexte, nous avons mené une première initiative en Tunisie et en Afrique des études moléculaires et fonctionnelles du syndrome de Peters Plus (SPP), du Syndrome de Donohue (SD) qui sont des syndromes malformatifs et des cholestases intrahépatiques familiales progressives (CIFP). L'exploration des gènes candidats a montré chez tous les patients non apparentés atteints de SPP la présence d'une nouvelle mutation c.597-2A > G dans le gène *B3GLCT* codant pour une glycosyltransférase qui entraîne un saut de l'exon 8 et l'apparition d'un codon stop prématuré dans l'exon 9. Chez les patients atteints de SD, le séquençage du gène *INSR* codant pour le récepteur de l'insuline a montré l'implication d'une nouvelle mutation de type insertion/délétion : la c.3002_3012delinsGGAAG (p.S1001_D1004delinsRE). Cette mutation change la composition des séquences régulatrices de l'épissage du gène et la structure secondaire de l'ARNpm au niveau du consensus donneur d'épissage de l'exon 16, siège de complémentarité avec les facteurs du spliceosome lors d'un épissage normal. Ces résultats avaient un apport considérable à l'échelle socio-économique pour offrir un diagnostic et un conseil génétique aux familles à risque. Pour les CIFPs caractérisées par une hétérogénéité phénotypique et génétique, le séquençage des gènes candidats *ATP8B1*, *ABCB11* et *ABCB4* responsables respectivement des formes C1FP1, C1FP2 et C1FP3 n'a pas montré de mutations causales mais des polymorphismes décrits essentiellement dans le gène *ABCB4*. Ainsi, une étude bioinformatique exhaustive ciblant ce gène a été menée et a montré que parmi les 216 SNPs synonymes présents dans le gène *ABCB4*, 26 sont potentiellement fonctionnels en altérant les séquences régulatrices de l'épissage, les sites cibles de micro-ARN et également l'efficacité et la vitesse de la traduction tout en modifiant la stabilité de l'ARNm et l'usage du codon. Ces polymorphismes, vraisemblablement neutres, devraient donc être explorés en complémentarité avec des études fonctionnelles pour résoudre d'étiologie moléculaire de l'atteinte chez des cas index qui n'ont pas montré de mutations dans les gènes candidats ou même par le séquençage à haut débit.

x27968 : Comparaison de deux stratégies génétiques, l'analyse ciblée par Sanger versus NGS par panel de gènes, pour le diagnostic de maladie de Fabry ou d'amylose TTR chez les patients avec cardiomyopathie hypertrophique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Aurélien PALMYRE (1), Fairouz KORAICHI (1, 2), Jean Pierre RABES (3), Bruno FRANCOU (4), Catherine CAILLAUD (5), Lise LEGRAND (6), Carole MAUPAIN (7, 8), Estelle GANDJBAKHCH (2, 9), Julie PROUKHNITZKY (2, 8), Nicolas MANSENCAL (10), Olivier DUBOURG (10), Jean-François PRUNY (2), Céline BORDET (2), Flavie ADER (8, 11), Pascale RICHARD (8, 11), Philippe CHARRON (12, 13)

1. Service de Génétique, Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne-Billancourt, France
2. Département de Génétique & ICAN Institute, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France
3. Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, Hôpital Ambroise Paré (Université Paris Saclay), Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne-Billancourt, France
4. Génétique Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Sud, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Le Kremlin Bicêtre, France
5. Département de biochimie, métabolique, protéomique, Hôpital Necker Enfants Malades, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France
6. Département de Génétique & ICAN Institute, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France
7. Département de Génétique & ICAN Institute, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France
8. INSERM, UMRS 1166 and ICAN Institute for Cardiométabolism and Nutrition, Sorbonne Université, Paris, France
9. Département de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France
10. Service de Cardiologie, Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Boulogne-Billancourt, France
11. UF Cardiogénétique et Myogénétique moléculaire et cellulaire, Service de Biochimie Métabolique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France
12. Département de Génétique & ICAN Institute, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France
13. Département de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

Résumé :

La maladie de Fabry et l'amylose cardiaque TTR (ATTR) sont deux causes rares de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) qu'il est crucial d'identifier rapidement en raison des traitements spécifiques disponibles dont l'efficacité dépend de l'instauration précoce. Deux stratégies moléculaires sont utilisées dans le but d'identifier ces causes rares (Fabry et ATTR) chez un patient avec CMH ou hypertrophie du ventricule gauche (HVG): soit un séquençage ciblé du gène GLA ou TTR (habituellement en cas de signes d'appel en faveur des maladies rares mentionnées), soit l'analyse d'un large panel de gènes incluant les gènes cités par next generation sequencing (NGS). L'intérêt respectif de ces deux stratégies a été très peu étudié.

Cette étude a pour objectif de comparer les deux stratégies d'analyse génétique « ciblée » versus « panel NGS » pour l'identification de causes rares comme la maladie de Fabry et l'ATTR chez les patients avec CMH ou HVG.

Nous avons étudié rétrospectivement 342 patients ayant une CMH/HVG (septum ≥ 12 mm) dont 300 patients (41 $\pm$ 18 ans, septum 20 $\pm$ 5 mm) avec analyse NGS d'un panel de 107 gènes de maladies cardiaques héréditaires (avec ou sans signes d'appel pour une cause rare) et 42 patients avec analyse Sanger du gène GLA ou du gène TTR en cas de forte suspicion de maladie de Fabry ou d'ATTR respectivement : 29 patients analysés pour le gène TTR (65 $\pm$ 18 ans, septum 17 $\pm$ 4 mm), et 13 patients pour le gène GLA (49 $\pm$ 16 ans, septum 18 $\pm$ 4 mm). Nous avons analysé le rendement moléculaire des deux stratégies, le délai moyen du résultat et le coût respectif (nomenclature RIHN).

L'approche par NGS a permis d'identifier 1 patient avec une mutation du gène TTR et 3 patients avec une mutation du gène GLA. L'analyse ciblée par Sanger a permis d'identifier 5 patients avec une mutation du gène TTR et 7 patients avec une mutation du gène GLA. Ainsi, la stratégie par analyse ciblée en cas de suspicion d'ATTR ou de maladie de Fabry permet un plus grand taux d'identification de mutation de ces causes rares par rapport au NGS (12/42=28.6% vs. 4/300=1.3%; $p < 0.001$). Le délai d'obtention des résultats génétique est plus court dans le cadre d'une analyse génétique ciblée du gène GLA ou TTR (62 $\pm$ 90 jours) par rapport à l'analyse par NGS (195 $\pm$ 37 jours; $p < 0.001$).

Le coût actualisé à l'année 2021 est moindre pour l'analyse ciblée Sanger (TTR : 615,60€, GLA : 769,50€) que par l'analyse NGS (1503,90€). En conclusions, nos résultats montrent que le séquençage ciblé Sanger et par panel NGS sont deux approches utiles pour identifier des causes génétiques rares chez les patients avec CMH/HVG. Cependant, le séquençage ciblé Sanger est plus rapide et moins coûteux que l'analyse par NGS. Ainsi, la recherche attentive de signes cliniques et paracliniques évocateurs d'une amylose ou d'une maladie de Fabry est primordiale pour déterminer l'approche génétique la plus appropriée, permettre de réduire le retard au diagnostic et permettre une prise en charge optimale et personnalisée.

Pièce jointe : abstract Ciblé vs NGS_Assises_23-09-2021.docx

x27969 : Variants pathogènes de faible fréquence allélique dans le gène TP53

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Aude Lombard (1), Damien FERET (2), Blanche MARTIN (3)

1. , INSTITUT DE PATHOLOGIE ET DE GENETIQUE, GOSSELIES, France
2. biologie moléculaire, INSTITUT DE PATHOLOGIE ET DE GENETIQUE, Gosselies , Belgique
3. biologie moléculaire, INSTITUT DE PATHOLOGIE ET DE GENETIQUE, gosselies , Belgique

Mots clefs : fraction allélique, mosaïque, clone hematopoietique, Li Fraumeni, TP53

Résumé :

The use of multi-gene panels has become routine in the diagnosis of hereditary predisposition to cancer. Since 2016, we have been using this Next-Generation Sequencing based-technique that contains around thirty genes, including the TP53 gene.

Germline pathogenic *TP53* variants are associated with Li-Fraumeni syndrome (LFS), a rare autosomal-dominant condition characterized by high risk of early-onset malignancies, including sarcomas, central nervous system tumors, breast cancers, and adrenocortical carcinomas.

A broader testing of cancer populations by multi-gene panel sequencing from blood-derived DNA detected pathogenic *TP53* variants in patients not fulfilling clinical criteria for LFS. Most of them are present at low allele frequency (<50%) and may be somatic alterations associated with somatic mosaicism or clonal hematopoiesis (CH)(Breast Cancer Res. 2019 Sep 18;21(1):107).

More recently, a study has proposed a more precise definition of variable allelic fractions. According to this study, when the blood allelic fraction is less than 20% or greater in the blood than in the tumour, then it can be concluded that a haematopoietic clone exists. If the allelic fraction is between 20-35% in the blood or is present in greater numbers in the tumour than in the blood, then we can conclude a mosaic (Paired Tumor-Normal Sequencing Provides Insights Into the *TP53*-Related Cancer Spectrum in Patients With Li-Fraumeni Syndrome.Ozge Ceyhan-Birsoy *and al.* 2021 , 8 July)

In this study we present the pedigrees of 11 patients for whom a pathogenic variant of the *TP53* gene with variable allele fraction was identified. We took in account the age of patients (as CH is known to be age-related), their personal and family histories of cancer and if they received chemotherapy or radiation treatment. For a majority of these patients we also tested other tissues in order to confirm or not somatic mosaicism.

The main objectives of this study were to determine the origin of the pathogenic variant identified in the *TP53* gene. By establishing the exact origin of the variant we could determine which patient management/surveillance was the most optimal for each patient (and their relatives). We also wondered if there was an association between various factors (such as age or treatment) and clonal hematopoiesis, and between somatic mosaicism and the risk of developing malignancy.

Most cases were diagnosed before the year 2019. For almost two years, they have been proposed a specific follow-up. We have therefore made an inventory of their medical examinations and family genetic screening.

The aim of this follow-up is to evaluate the impact of the diagnosis on relatives as well as the therapeutic compliance of patients with a *TP53* mosaic result.

x27973 : Forme isolée ou syndromique du syndrome du QT-long lié à des variations de CACNA1C : description de 6 familles et revue de la littérature

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Christelle Cabrol (1), Juliette Piard (2), Antoine Delinière (3), Gilles Millat (4, 5), Elodie MOREL (3), Rajae El Malti (6, 7), Philippe Chavalier (3, 5)

1. Centre de Génétique Humaine, CHRU Besançon, Besançon, France
2. Centre de Génétique Humaine, CHRU Besançon, Besançon, France
3. Centre National de Référence des Troubles du Rythme Cardiaque d'Origine Héritaire de Lyon - CERA, Service de Rythmologie,, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
4. Secteur Cardiogénétique, Centre de Biologie et Pathologie Est, , Groupement Hospitalier Est,, Bron, France
5. , Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
6. Centre National de Référence des Troubles du Rythme Cardiaque d'Origine Héritaire de Lyon - CERA, Service de Rythmologie,, Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, bron, France
7. Secteur Cardiogénétique, Centre de Biologie et Pathologie Est, , Hôpital Cardiologique Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

Mots clefs : Syndrome du QT-long, Syndrome de Timothy, CACNA1C

Résumé :

Intro :

Le canal calcique voltage-dépendant $Ca_v1.2$ de type L codé par *CACNA1C* est exprimé dans les cellules musculaires cardiaques et joue un rôle dans le couplage excitation - contraction. Les variations délétères à l'état hétérozygote de ce gène sont responsables du syndrome de Timothy (TS) ou du syndrome du QT-long (LQTS) isolé lorsqu'il s'agit d'une altération gain de fonction; du syndrome de Brugada ou du syndrome du QT-court lorsqu'il s'agit d'une variation perte de fonction.

Matériel et méthodes :

Nous rapportons ici le phénotype associé à 3 variations de *CACNA1C* identifiées chez 10 patients issus de 6 familles non apparentées suivies au CHU de Lyon. Grâce à cette cohorte et à une revue exhaustive de la littérature, nous décrivons le spectre clinique des formes isolées ou syndromiques du LQTS liées à des variations de *CACNA1C* et nous discutons la variabilité d'expression, les corrélations génotype-phénotype et la difficulté du conseil génétique.

Résultats et discussion :

Les variations de *CACNA1C* responsables du TS, du COTS (TS cardiaque seulement) ou du LQTS isolé sont réparties tout au long du gène. Elles sont de survenue *de novo* ou héritées d'un parent (porteur en mosaïque dans le TS) et sont caractérisées par une expressivité variable inter et intrafamiliale pour toutes les formes et par une pénétrance incomplète pour les deux dernières.

Nous rapportons une nouvelle variation de *CACNA1C*, p.G856V, responsable d'une forme isolée du LQTS.

Nous élargissons le spectre phénotypique associé à la variation p.R518C, connue comme impliquée dans le COTS, en décrivant pour la première fois son association à une

cardiomyopathie dilatée chez 3 patients, à une non compaction du ventricule gauche chez un patient, à une cardiomyopathie restrictive chez un patient et à des troubles du comportement chez deux patients.

Conclusion :

Notre travail a permis d'élargir le spectre phénotypique des manifestations liées à la variation p.R518C de *CACNA1C* et de discuter la complexité du conseil génétique liée à l'existence d'une expressivité variable même intrafamiliale, d'une pénétrance incomplète dans le LQTS isolé et dans le COTS et d'un mosaïcisme somatique et germlinal dans le TS.

x27978 : DYSPLASIE DE GREENBERG : NOUVELLE OBSERVATION FOETALE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Solène REMIZE (1), Médéric JEANNE (1, 2), Amaury BOLEIS (3), Adèle FIEVET (4), Cécile ACQUAVIVA-BOURDAIN (5), Annie LAQUERRIERE (6), David LAURENCEAU (1), Catherine HUBERT (1), Anne PRAT (7), Marie-Pierre MOIZARD (1), Marie-Laure WINTER (1, 2), Sophie BLESSON (1)

1. Génétique, CHU de Tours, Tours, France
2. UMR 1253, iBrain, Inserm, Université de Tours, Tours, France
3. Gynécologie-Obstétrique, CHU de Tours, Tours, France
4. Radiologie pédiatrique, CHU de Tours, Tours, France
5. Biochimie et Biologie Moléculaire, Hospices Civils de Lyons, Lyon, France
6. Anatomie-pathologique, CHU de Rouen, Rouen, France
7. Sage-femme libérale, Libéral, Bourges, France

Mots clefs : Dysplasie de Greenberg, dysplasie squelettique, LBR, anomalie du métabolisme des stérols

Résumé :

Nous rapportons un nouveau cas fœtal de dysplasie de Greenberg, dont le diagnostic a été évoqué au décours de l'examen fœtopathologique. Il s'agit d'un fœtus consanguin, issu de la deuxième grossesse d'un couple originaire d'Afrique du Nord.

Des anomalies squelettiques ont été mises en évidence dès 12 SA avec des os longs courts et trappus. A 15 SA, elles regroupaient une micromélie majeure des quatre membres dont les os longs étaient incurvés, un thorax très étroit, une plasty-spondylie, une dysmorphie faciale marquée ainsi qu'une anasarque diffuse. L'ACPA fœtale était normale. Le diagnostic de nanisme thanatophore a été initialement suspecté. Le couple a souhaité conservé la grossesse malgré la très forte suspicion de maladie osseuse constitutionnelle létale en période néonatale. En raison de la survenue à 28 SA d'un syndrome en miroir chez la mère à type de pré-éclampsie, la grossesse a été médicalement interrompue.

L'examen fœtopathologique a constaté une micromélie majeure des 4 membres avec des segments peu identifiables, une anasarque diffuse, une hexadactylie post-axiale bilatérale des membres supérieurs, une dysmorphie faciale majeure avec hypoplasie sévère de la pyramide nasale et des mamelons ombiliqués.

Les radiographies osseuses post-mortem montraient un aspect fragmenté de l'ensemble des pièces squelettiques avec des calcifications ectopiques des os longs, du rachis et du sternum ainsi qu'un défaut d'ossification des os de la voûte du crâne.

L'ensemble de la présentation clinico-radiologique a fait porter le diagnostic de dysplasie squelettique de type Greenberg (OMIM #215140) ou dysplasie squelettique HEM (*Hydrops-Ectopic calcification-Moth-eaten skeletal dysplasia*), qui est une chondrodysplasie osseuse très rare, létale en période néonatale. Cette pathologie, de transmission autosomique récessive, est secondaire à des anomalies du gène du récepteur de la lamine B (*LBR*) situé au locus 1q42.3. Le gène *LBR* code une protéine de la membrane nucléaire interne qui se lie aux protéines laminaires B (LMNB1 et LMNB2) et possède une fonction enzymatique de stérol réductase impliquée dans la voie de la synthèse du cholestérol. Les variants de *LBR* sont associés à un large spectre de manifestations cliniques avec des corrélations phénotype-génotype en fonction des domaines fonctionnels affectés ainsi que de l'impact des variants sur la fonction résiduelle de la protéine.

A ce jour, seuls 11 cas de dysplasie de Greenberg ont été préalablement décrits dans la littérature. Chez seulement 7 d'entre eux, des variants pathogènes bialléliques de *LBR* ont pu être identifiés.

Cette observation illustre une fois de plus l'absolue nécessité d'un examen fœtopathologique après toute IMG, examen qui aura permis d'infirmer le diagnostic de nanisme thanatophore et de reformuler un conseil génétique approprié.

L'étude du gène *LBR* est en cours au moment de la rédaction de cet abstract de même que l'analyse histologique osseuse fœtale et neuropathologique.

x27980 : Détection des variants hotspot tumoraux de DICER1 par PCR digitale en émulsion de type drop-off

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Roseline Vibert (1, 2), Marion Gauthier-Villars (1, 2), Christelle Carrière (1, 2), Catherine Dubois d'Enghien (1, 2), Anne Vincent-Salomon (3, 2), Joanna Cyta (3, 2), Dominique Stoppa-Lyonnet (1, 4), Ivan Bièche (1, 4), Emmanuelle Jeannot (3, 1), Lisa Golmard (1, 2)

1. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France
2. , Université PSL, Paris, France
3. Service d'Anatomo-Pathologie, Institut Curie, Paris, France
4. , Université de Paris, Paris, France

Résumé :

Introduction : Le syndrome DICER1 prédispose à diverses tumeurs bénignes et malignes survenant principalement chez les enfants et les jeunes adultes. Une surveillance large est nécessaire dès la naissance avec la répétition d'exams d'imagerie irradiants et de sédations pour les jeunes patients. Le syndrome DICER1 est de transmission autosomique dominante, causé par des variants pathogènes constitutionnels hétérozygotes du gène *DICER1*. Dans plus de 90 % des tumeurs du spectre, un variant pathogène tumoral hotspot de type faux-sens est identifié comme second hit dans *DICER1*, touchant l'un des six codons clés pour son activité, dans les exons 24 et 25.

Nous avons conçu et validé *in vitro* un système de PCR digitale en émulsion (ddPCR) de type *drop-off* pour analyser ces six codons hotspot de *DICER1*, avec pour objectif à terme de l'appliquer pour l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) plasmatique. En effet, l'inclusion d'un test sur biopsie liquide dans le cadre de la surveillance des patients DICER1 pourrait être une alternative aux sédations et aux irradiations des exams d'imagerie répétées.

Méthodes : Trois tests individuels de *drop-off* ddPCR ont été conçus. Chaque test utilise deux sondes TaqMan, l'une complémentaire à la séquence sauvage de la région contenant les codons hotspot, et une autre utilisée comme référence. Au total, 8 ADN tumoraux et 5 oligonucléotides synthétiques porteurs d'un variant faux-sens hotspot *DICER1* ont été testés.

Résultats : Tous les variants hotspot testés ont pu être détectés par nos 3 tests de *drop-off* ddPCR. La limite de détection allait de 0,07% à 0,31% pour les codons p.E1705, p.D1709, p.D1713 dans l'exon 24, et de 0,06% à 0,15% pour les codons p.G1809, p.D1810, p.E1813 dans l'exon 25.

Conclusion : La sensibilité élevée de cette méthode est compatible avec une utilisation d'analyse de l'ADNtc pour la détection précoce de tumeurs chez les patients atteints du syndrome DICER1. Elle permettrait de réduire l'exposition aux rayonnements ionisants et aux sédations actuellement nécessaires dans les protocoles de surveillance. Elle pourrait également améliorer le pronostic des patients. Des essais cliniques sur des échantillons plasmatiques sont nécessaires pour évaluer l'apport de l'analyse de l'ADNtc dans le suivi des patients.

Pièce jointe : Abstract Assises DICER1-RV.DOCX

x27981 : MobiDetails : une plateforme d'interprétation en ligne de variants d'ADN

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

David Baux (1, 2), Charles Van Goethem (3), Olivier Ardouin (4), Thomas Guignard (5), Anne Bergougnoux (1, 6), Michel Koenig (1, 6), Anne-françoise Roux (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU de Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France
2. INM, INSERM, Université de Montpellier, Montpellier, France
3. Laboratoire de génétique Moléculaire, CHU de Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France
4. Plateau de Médecine Moléculaire et Génomique, CHU de Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France
5. Unité de Génétique Chromosomique, Plateforme ChromoStem, CHU de Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France
6. PhyMedExp, INSERM, Université de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : bioinformatique, interprétation de variants, prédiction, faux-sens, épissage

Résumé :

L'avènement de la génomique, de la bioinformatique et de l'intelligence artificielle permet aujourd'hui de générer et de traiter une quantité importante de données génétiques. Pourtant, l'interprétation fine des variants par des experts reste une étape cruciale du diagnostic génétique, notamment des maladies rares. L'interprétation et les classifications qui en découlent font appel à de nombreux outils et données d'analyses et de prédictions, accessibles de façon indépendante, entraînant une perte de temps lors de l'analyse d'un variant voire une perte d'information si l'outil est difficilement utilisable par l'expert.

MobiDetails est un portail d'annotation et d'interprétation en ligne de variants d'ADN (substitutions, petites insertions/délétions). L'objectif est de permettre à l'utilisateur de retrouver les sources de données les plus pertinentes à l'interprétation d'un variant en une unique page web. MobiDetails utilise VariantValidator pour générer les différents nomenclatures HGVS en hg19 et hg38, et présente selon le type de variant différents scores de prédictions ainsi que les données gnomAD et les données ClinVar à jour.

Les informations disponibles dans MobiDetails sont aussi issues d'interrogations en temps réel de diverses interfaces de programmation applicatives, notamment :

- LOVD pour localiser les instances contenant le variant d'intérêt ainsi que les interprétations retenues par les curateurs
- Litvar pour retrouver les articles indexés dans Pubmed faisant mention du variant d'intérêt
- Intervar pour accéder à une nomenclature ACMG pré-calculée, mais modifiable par l'utilisateur
- SpliceAI lookup pour calculer les conséquences spliceAI de n'importe quel variant annoté par MobiDetails en utilisant 500 nucléotides comme fenêtre de calcul

MobiDetails propose aussi un échantillon d'analyses originales, pour l'épissage avec SPiP ou un interfaçage de MaxEntScan, ou pour évaluer l'impact des faux-sens en utilisant des données d'évolution des domaines protéiques (MetaDome). Le portail permet aussi d'accéder directement à un certain nombre de ressources par le biais de liens internet personnalisés, comme HexoSplice pour évaluer l'effet des variants sur les éléments régulateurs de l'épissage ou MuPit qui permet de visualiser certains variants en 3 dimensions. L'utilisateur peut également exporter un fichier résumant l'ensemble des informations au format pdf, et par exemple intégrer ce fichier à un dossier patient.

MobiDetails est un logiciel libre, en développement constant et intégrant régulièrement de nouveaux outils, accessible à l'ensemble de la communauté.

<http://mobidetails.iurc.montp.inserm.fr/MD/>

Pièce jointe : assises_MobiDetails_2022.docx

x27986 : Déficit en NGLY1 (alacrymie - choréoathétose - hépatopathie) - Intérêt diagnostique des panels de gènes de séquençage haut débit

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Oana Ramayana AILIOAIE (1, 2), Christine IOOS (3), Lavinia Maria BERNEA (4), Sofiane DJEBIEN (4), Lydie BURGLEN (5), Dominique Paul GERMAIN (1, 6)

1. Génétique Médicale, Raymond Poincaré, Garches, France
2. Génétique Médicale, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Montigny le Bretonneux, France
3. Pédiatrie, Raymond Poincaré, Garches, France
4. Génétique, Raymond Poincaré, Garches, France
5. Neuropédiatrie, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
6. Génétique Médicale, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Montigny les Bretonneux, France

Mots clefs : NGLY1, panels de gènes de séquençage haut débit

Résumé :

Introduction : Le déficit en *NGLY1* est la première maladie génétique de dé-glycosylation des protéines (CDDG), de transmission autosomique récessive, avec moins de 70 cas rapportés. **Objectif :** Nous décrivons le deuxième cas français de déficit en *NGLY1* et soulignons l'apport des panels de gènes pour le diagnostic de cette maladie rare au phénotype peu spécifique et variable. **Cas clinique :** Garçon de 5 ans, né de parents non consanguins d'origine marocaine, adressé pour retard d'acquisition de la marche, ataxie, troubles de la coordination des mouvements, hypotonie et troubles du langage. L'échographie du 3ème trimestre avait montré un retard de croissance intra-utérin. L'accouchement eu lieu par césarienne à 37 SA. Poids de naissance : 2.2 kg, taille : 44 cm. Périmètre crânien : 32 cm. Un retard du développement psychomoteur et d'acquisition de la marche et des troubles du langage ont motivé la consultation de neuropédiatrie. A 5 ans, l'examen clinique révélait une absence de contact visuel avec un comportement atypique, un langage limité à des monosyllabes et une marche ataxique. La propreté n'était pas acquise. On notait un ptosis bilatéral, un strabisme, des oreilles bas implantées et une antéversion des narines. Devant le tableau clinique peu spécifique, le patient a bénéficié d'un panel de 257 gènes (anomalies du cervelet et ataxies, CHU Trousseau) qui a révélé une hétérozygotie composite pour 2 variants probablement pathogènes (ACMG classe 4) du gène *NGLY1* : c.1025A > C ou p.Tyr342Ser dans l'exon 7 et c.1789G > A ou p.Asp597Asn dans l'exon 11. L'analyse de la ségrégation parentale confirmait le caractère autosomique récessif de la transmission. Un bilan paraclinique complémentaire (échographie abdominale, échographie cardiaque, IRM cérébrale, EEG) était sans particularité. On notait une légère élévation des transaminases (1.5 N) et une hypotriglycémie. L'électrophorèse de la transferrine était normale ainsi que la chromatographie des acides aminés sanguins et des acides organiques urinaires. **Discussion :** Si plusieurs dizaines de déficits de glycosylation des protéines ont été décrits, le déficit en *NGLY1* est la première maladie connue de déglycosylation des protéines. En France, un premier cas a été publié en 2021 par les équipes de biochimie et génétique du CHU de Rouen. A la différence de ce cas, homozygote pour le variant c.982C > T, notre patient présente une hétérozygotie composite inattendue compte tenu de l'extrême rareté du syndrome. Le variant c.1025A > C se situe dans le site catalytique transglutaminase. La persistance à 5 ans de l'élévation des transaminases est inhabituelle. **Conclusion :** Nous rapportons le deuxième cas français de déficit en dé-glycosylation des protéines, avec un tableau clinique assez peu évocateur soulignant l'intérêt des panels de gènes de séquençage haut débit pour le diagnostic et la caractérisation des maladies rares neuropédiatriques.

x27990 : Troubles du métabolisme des monocarbones dans la maladie de Huntington**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Salomé PUISIEUX (1), Mathilde RENAUD (2), Carine POURIE (3), Lucie HOPES (1), Solène FRISMAND (1)

1. Neurologie, CHRU de NANCY, Nancy, France
2. Génétique, CHRU de NANCY, Nancy, France
3. , Université de Lorraine, Nancy, France

Mots clefs : maladie de Huntington, carences en vitamines B, hyperhomocystéinémie**Résumé :**

Introduction : Dans la maladie de Huntington (MH) est fréquemment observée une hyperhomocystéinémie liée à une carence en vitamines B ou au rôle propre de la huntingtine dans le cycle des monocarbones.

Objectif : Évaluer si les carences en vitamines B et/ou l'hyperhomocystéinémie sont associées à la gravité de la MH en termes de précocité et de sévérité des symptômes.

Méthodes : 36 patients suivis au CHRU de Nancy ont été inclus de façon prospective de janvier à juin 2020. Nous avons collecté des données cliniques (âge de début, durée d'évolution de la maladie, UHDRS), génétiques (nombre de triplets CAG) et biochimiques (vitamines B6, B9, B12 et homocystéine). Nous avons défini les troubles du métabolisme des monocarbones (TMM) par une hyperhomocystéinémie ($\mu\text{mol/L} > 15$) ou par une carence en vitamine B6 ($\text{nmol/L} < 20$), B9 ($\text{nmol/L} < 270$) ou B12 ($\text{pmol/L} < 150$).

Résultats : 14 patients présentaient des troubles du métabolisme des monocarbones (patients TMM+) (9 hyperhomocystéinémies, 4 carences en vitamine B6 et 3 carences en vitamine B12). L'âge moyen de début des symptômes était de $41,9 \pm 11,7$ ans dans le groupe TMM+ contre $47,4 \pm 11,0$ ans dans le groupe TMM- ; le ratio moyen UHDRS/Durée d'évolution était de $4,66 \pm 2,5$ (TMM+) contre $3,16 \pm 2,37$ (TMM-). Le nombre de répétitions CAG était comparable dans les 2 groupes ($44,5 \pm 3,5$ vs $43,9 \pm 3,25$).

Discussion : Nous avons mis en évidence que la prévalence de l'hyperhomocystéinémie et des carences en vitamines B était forte dans cette population avec une estimation à 39%. Les résultats suggèrent que ces troubles pourraient être des facteurs de gravité de la MH et pourraient expliquer en partie la grande variabilité phénotypique de la maladie, indépendamment du nombre de triplets CAG.

Conclusion : Le dépistage des carences vitaminiques dans la MH, simple de réalisation, devrait être systématique. Traiter ces carences pourrait potentiellement améliorer l'état clinique et le pronostic des patients.

x27991 : Implication des polymorphismes du gène ABCB1 au cours de la réponse aux antiépileptiques.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Malek CHOUCI (1), Hédia Klaa (2), Ilhem Ben youssef (3), Lamia HILA (4)

1. Département de génétique, Faculté de Médecine de Tunis Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie
2. Neuropédiatrie, Institut de Neurologie, tunis, Tunisie
3. Neuropédiatrie, Institut de Neurologie, Tunis, Tunisie
4. Département de Génétique, Faculté de Médecine de Tunis Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Épilepsie pharmaco-résistante, gène ABCB1, polymorphisme C3435T

Résumé :

Introduction : Les médicaments antiépileptiques (MAEs) sont des molécules thérapeutiques efficaces pour le traitement de l'épilepsie, un des troubles neurologiques les plus courants. De récentes études ont montré qu'environ 70% des épileptiques, répondaient bien à ce traitement avec une maîtrise complète des crises et ce pendant plusieurs années. D'autres patients en revanche, n'y répondent pas favorablement et peuvent devenir résistants on parle alors d'épilepsie pharmacorésistante (EPR). Les polymorphismes génétiques peuvent être impliqués dans la variation de la réponse aux MAEs. Le gène *ATP-Binding Cassette sous famille A membre 1 (ABCB1)* est un des gènes qui a été étudié dans le cadre de la pharmacogénétique de l'épilepsie.

Matériel et Méthodes : Nous avons entrepris une approche de gène candidat pour étudier la contribution du profil génétique dans la survenue d'une résistance aux MAEs. L'étude cas-témoins a été réalisée pour étudier l'implication de trois polymorphismes du gène *ABCB1*: C1236T, G2677T et C3435T, dans la survenue de l'EPR dans une population pédiatrique Tunisienne.

Résultats : Une association, avec des odds ratios très significatifs, a été mise en évidence entre les 3 polymorphismes étudiés et le risque de survenue d'EPR. La réponse aux MAEs semble être ainsi modulée par les génotypes TT, les allèles T ainsi que les haplotypes CT et TT (C1236T-G2677T) ; GT, TC et TT (G2677T-C3435T) ; CT et TT (C1236T-C3435T) ; CTT, TTC, TGT et TTT (C1236T-G2677T-C3435T) dans notre population d'étude.

Conclusion : Ce travail a permis de recueillir des informations plus précises et fiables sur le risque de survenue de l'EPR. Le génotype TT est associé à un risque significatif par rapport au génotype CC. Ces données seront précieuses pour les études génétiques ultérieures ciblant le gène *ABCB1*, à réaliser sur de plus larges cohortes pour préciser ses interactions dans les différentes populations. Ce type d'étude permet notamment de valider et de légitimer la mise en place d'un criblage génétique dans la perspective d'une médecine personnalisée chez les patients tunisiens atteints d'épilepsie.

Pièce jointe : Abstract Assises 2022.docx

x27993 : Développement d'une méthodologie fiable pour sélectionner des gènes de la voie du récepteur-4 de la mélanocortine (MC4R) impliqués dans l'obésité

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Megan E Vogel (1), Ida H Moeller (1), Alastair S Garfield (1), Bhavik P Shah (1)

1. , Rhythm Pharmaceuticals, Boston, Etats-Unis

Mots clefs : MC4R, obésité, setmélanotide

Résumé :

Contexte : La voie MC4R est le principal régulateur de l'équilibre énergétique des mammifères. Les variants génétiques associés à la voie MC4R peuvent entraîner des obésités génétiques rares. Les données cliniques obtenues chez des patients obèses présentant des variants génétiques de la voie MC4R indiquent que le setmélanotide, agoniste du MC4R, peut réduire efficacement le poids et la sensation de faim. Nous présentons ici une méthodologie fiable, conçue pour évaluer la pertinence de divers gènes impliqués dans la voie MC4R afin d'identifier les patients les plus susceptibles de répondre au setmélanotide.

Méthodes et résultats : Cette méthodologie utilise un ensemble de preuves cliniques et expérimentales non cliniques pour évaluer les gènes de la voie MC4R impliqués dans l'obésité. Les preuves génétiques aident à définir la contribution du gène dans l'obésité humaine, tandis que les preuves expérimentales évaluent l'implication du gène dans la fonction de la voie MC4R. Le poids cumulé de ces preuves est utilisé pour classer les gènes de la voie MC4R en quatre niveaux de force : très fort, fort, modéré, faible. Les gènes les mieux classés étant les plus susceptibles de définir les populations de patients pouvant répondre au setmélanotide à long terme. Sur la base d'un examen complet de la littérature, 118 gènes de la voie MC4R ont été identifiés et classés par ordre d'importance : 8 « très forts », 29 « forts », 22 « modérés », 59 « faibles ». Il est important de noter que des réductions cliniquement significatives du poids et du score de faim suite au traitement par setmélanotide ont été démontrées chez des patients atteints d'obésité génétique. Les 6 gènes précédemment étudiés étaient tous initialement classés comme « très forts » ou « forts », ce qui confirme la robustesse de cette méthodologie pour la sélection de patients pouvant bénéficier d'un traitement à long terme par setmélanotide.

Conclusion : Cette méthodologie fournit des moyens robustes pour la sélection des gènes d'intérêt impliqués dans la voie MC4R. Une étude clinique chez des patients présentant des variants sur 31 gènes classés « très forts/forts », dont LEP, SIM1, MRAP2 et KSR2, débutera avant la fin de 2021.

x27995 : Protocole de l'étude de phase 2, en double aveugle, contrôlée par placebo du setmélanotide chez des patients porteurs de variants génétiques dans la voie du récepteur-4 de la mélanocortine

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sadaf Farooqi (1), Martin Wabitsch (2), Wendy K. Chung (3), Olga Ohayon (4), Cecilia Scimia (4), Guojun Yuan (4), Bhavik P Shah (4), Murray Stewart (4)

1. Wellcome-MRC Institute of Metabolic Science and NIHR Cambridge Biomedical Research Centre, University of Cambridge, Cambridge, Royaume-Uni
2. Division of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Ulm, Ulm, Allemagne
3. Division of Molecular Clinical Genetics, Department of Pediatrics, Columbia University, New York, Etats-Unis
4. , Rhythm Pharmaceuticals, Boston, Etats-Unis

Mots clefs : MC4R, obésité, setmélanotide

Résumé :

Contexte : Les causes d'obésités génétiques rares incluent des variants génétiques dans la voie du récepteur-4 de la mélanocortine (MC4R), un régulateur principal de l'équilibre énergétique. Après traitement par setmélanotide, agoniste du MC4R, des patients atteints d'obésité liée à des variants dans différents gènes dont POMC, LEPR, SRC1 et SH2B1 ont montré une réduction du poids et du score de faim. Nous décrivons le protocole d'une étude clinique sur le setmélanotide chez des patients porteurs d'autres variants génétiques sélectionnés par une méthodologie développée spécifiquement et susceptibles de répondre à l'agoniste du MC4R.

Méthodes : Cette étude de phase 2, en double aveugle, contrôlée par placebo, recrutera ~500 patients à l'étape 1 pour atteindre ~130 patients sélectionnés à l'étape 2. Sont éligibles les patients âgés de 6 à 65 ans ayant un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 40 kg/m² (pour ceux ≥ 18 ans) ou un IMC $\geq 97^{\text{e}}$ percentile (pour ceux < 18 ans) et présentant des variants pathogènes de la voie MC4R, probablement pathogènes ou de signification incertaine selon les critères de l'American College of Medical Genetics. Trente et un gènes ont été sélectionnés dont LEP, SIM1, MRAP2 et KSR2. Les critères d'exclusion comprennent un régime ou un exercice intensif récent ayant entraîné une perte de poids $> 3\%$, une chirurgie bariatrique dans les 6 mois précédant l'inclusion, un diagnostic d'obésité syndromique, une hémoglobine glyquée $> 10,0\%$ et un taux de filtration glomérulaire < 60 ml/min. Le setmélanotide est administré par voie SC. Pour les patients ≥ 12 ans, les doses quotidiennes seront de 2 mg pendant 14 jours et de 3 mg par la suite. Pour les patients de 6 à < 12 ans, elles seront de 1 mg pendant 7 jours, de 2 mg pendant 7 jours supplémentaires et de 3 mg par la suite. Les patients obtenant une perte de poids $\geq 5\%$ (pour ceux ≥ 18 ans) ou une réduction $\geq 0,1$ point de l'IMC Z score (pour ceux < 18 ans) par rapport à l'inclusion à la fin de l'étape 1 (période en ouvert de 16 semaines) seront éligibles pour entrer dans l'étape 2 (période randomisée). Les patients éligibles seront randomisés 2/1 avec une prise quotidienne de setmélanotide ou de placebo pendant 24 semaines. Le critère d'évaluation principal est la proportion de patients obtenant une perte de poids $\geq 10\%$ ou une réduction $\geq 0,3$ point de l'IMC Z-score (pour les patients ≥ 18 ou < 18 ans, respectivement) par rapport aux valeurs initiales à la semaine 40. Les critères d'évaluation secondaires sont la réponse initiale au setmélanotide et les changements de poids, du tour de taille, du score de faim et de la qualité de vie. Les critères d'évaluation exploratoires sont les changements dans les paramètres métaboliques et les réponses au traitement stratifiées par gène. La sécurité sera évaluée par la sévérité et la fréquence des événements indésirables. Le premier patient sera recruté avant la fin de 2021.

x27996 : Prévalence des mutations des gènes KRAS, NRAS et BRAF marqueurs de résistance aux anti EGFR dans le cancer colorectal métastatique**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Karima Sifi (1), Sabah Hanachi (2), Souad Hamdouche (3), Hadia Ziada-Bouchar (4), Salima Zekri (2), Leila Beddar (5), Taha Filali (6), Karima Benembarek (7), Noredine Abadi (8)

1. Laboratoire de recherche et de biologie moléculaire faculté de médecine université Salah Bounider Constantine3, laboratoire de biochimieCHU Ben Badis de Constantine Algérie, Faculté de médecine université Salah Bounider Constantine, Constantine, Algérie
2. Laboratoire de recherche et de biologie moléculaire faculté de médecine université Salah Bounider Constantine, laboratoire de biochimie CHU Ben badis de Constantine Algérie, Faculté de médecine université Salah Bounider Constantine, Constantine, Algérie
3. laboratoire d'anatomie pathologique CHU Ben Badis Constantine, Laboratoire de recherche de biologie et de génétique moléculaire faculté de médecine université Salah Bounider Constantine 3, Constantine, Algérie
4. , Université Constantine 1, Constantine, Algérie
5. laboratoire d'anatomie pathologique CHU Ben Badis Constantine, Laboratoire de recherche de biologie et de génétique moléculaire faculté de médecine université Salah Bounider constantine 3, Constantine, Algérie
6. Service d'oncologie du CHU Ben Badis de Constantine, Laboratoire de recherche de biologie et de génétique moléculaire faculté de médecine université Salah Bounider constantine 3, Constantine, Algérie
7. Laboratoire de recherche et de biologie moléculaire faculté de médecine université Salah Bounider Constantine3, laboratoire de biochimieCHU Ben Badis de Constantine Algérie, Laboratoire de recherche de biologie et de génétique moléculaire faculté de médecine université Salah Bounider constantine 3, Constantine, Algérie
8. Laboratoire de biochimie, laboratoire de recherche de biologie et de génétique moléculaire, Faculté de médecine université Salah Bounider Constantine 3, CHU de Constantine, Constantine, Algérie

Mots clefs : CCR, Mutations, KRAS, HRAS, BRAF, Thérapie ciblée**Résumé :**

La voie RAS/RAF/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire qui joue un rôle important dans la régulation de la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire, de l'angiogenèse et l'apoptose. Elle est anormalement activée dans de nombreux cancers dont le cancer colorectal (CCR). Les mécanismes d'activation de cette voie sont principalement l'activation de récepteurs membranaires tels que l'EGFR, mais aussi la survenue de mutations somatiques, notamment au niveau des gènes codant pour les protéines RAS ou RAF.

Le statut mutationnel RAS /RAF est un critère essentiel pour la prescription des anticorps monoclonaux anti-EGFR dans les cancers colorectaux métastatiques (CCRm). Il est assujéti à la mise en évidence de l'absence de mutations somatiques dont l'impact sur l'efficacité thérapeutique a été mis en évidence.

Les objectifs de cette étude étaient :

- d'identifier les patients (CCRm) pouvant bénéficier de la thérapie ciblée anti EGFR.
- d'analyser le statut mutationnel des gènes KRAS, NRAS et BRAF chez les patients
- de déterminer sa corrélation avec certaines caractéristiques clinico-pathologiques.

Patients et méthodes

Notre étude a porté sur 119 patients présentant un cancer colorectal métastatique des deux sexes originaires de l'Est Algérien. Le génotypage a été réalisé grâce la plateforme Idylla TM de Biocartis, une technologie utilisant la PCR multiplex en temps réel. Nous avons utilisé 2 kits permettant respectivement l'identification de 6 mutations sur le codon 600 du gène BRAF, 16 mutations sur les codons 12,13, 59, 61, 117 et 146 du gène NRAS, 18 mutations sur les codons 12, 13, 59, 61, 117 et 146 du gène KRAS.

Résultats

Notre étude a porté sur 119 patients présentant un cancer colorectal (CCR) dont 47% sont de sexe féminin et 52.94 % de sexe masculin, avec un âge moyen de 58 ans. Dans 75.65%, le CCR est primitif et dans 24.35% de type métastatique. 72.75% des localisations tumorales étaient au niveau du colon gauche, 23.9 3% dans le colon droit et 4.27% au niveau du colon Transverse. 49.57 % des patients ont bénéficié du traitement anti EGFR.

Presque la moitié des patients ont présenté des mutations (50.43%) dont 39.31% étaient localisées au niveau du codon 12, 5.13% au codon 13, 2.55 % au codon 61 et 5.13 au codon 146 du gène KRAS et 3.42% au codon 600 du gène BRAF. 43 patients ont présenté des mutations du colon gauche, 13 au niveau du colon droit et seulement 2 au niveau du colon transverse. Les mutations de BRAF étaient plus fréquentes dans le CCR bien et moyennement différenciés.

Conclusion

Nos résultats concordent avec de nombreuses données de la littérature.

x27999 : Extension du spectre phénotypique associé aux variants pathogènes dans le gène ARID2 : Description de seize nouveaux individus et revue de la littérature

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Estelle Colin (1), Clara Houdayer (1), Alban Ziegler (1), Céline Bris (2), Alice Goldenberg (3), Antoine Bonnevalle (3), Mélanie Fradin (4), Laurent Pasquier (4), Christèle Dubourg (5), Marie Vincent (6), Mathilde Nizon (6), Benjamin Cogné (6), Sandra Whalen (7), Arthur Sorlin (8), Boris Keren (7), Ange-Line Bruel (8), Marie Bournez (8), Christophe Philippe (8), David Geneviève (9), Rebecca Procopio (10), Karen W Gripp (10), Bryce A Mendelsohn (11), Jennifer Schleit (12), Olivier Patat (13), Aicha Boughalem (14), Detlef Trost (14), Valérie Cormier-Daire (15), Anne Guimier (16), Sophie Rondeau (17), Giulia Barcia (17), Marine Tessarech (1), Agnès Guichet (1), Antonio Vitobello (8), Christel Thauvin-Robinet (18), Dominique Bonneau (1), Bertrand Isidor (6)

1. Service de Génétique Médicale, CHU d'Angers, Angers, France
2. Service de Génétique Médicale, INSERM, CNRS, MITOVASC, SFR ICAT, CHU d'Angers, Angers, France
3. Normandy University, UNIROUEN, INSERM U1245 and University Hospital of Rouen, Department of Genetics and Reference Centre for Developmental Disorders, F 76000, Normandy Centre for Genomic and Personalized Medicine, CHU de Rouen, Rouen, France
4. Service de Génétique Médicale, CHU de Rennes, Rennes, France
5. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, université de Rennes, CNRS, IGDR, UMR 6290, CHU de Rennes, Rennes, France
6. Service de Génétique Médicale, L'institut du thorax, INSERM, CNRS, UNIV Nantes, CHU de Nantes, Nantes, France
7. UF de Génétique Clinique et Centre de Référence Maladies Rares des Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, ERN ITHACA, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
8. Center of Genetics and Reference Center for Intellectual Disabilities, CHU de Dijon, Dijon, France
9. Department of Genetics, CHU de Montpellier, Montpellier, France
10. Division of Medical Genetics, Nemours/A.I., DuPont Hospital for Children, Wilmington, Etats-Unis
11. Department of Medical Genetics, Kaiser Oakland Medical Center, Oakland, Etats-Unis
12. Blueprint Genetics, a Quest Diagnostics Company, Seattle, Etats-Unis
13. Department of Genetics, CHU de Toulouse, Toulouse, France
14. Laboratoire Cerba, Laboratoire Cerba, Saint-Ouen-l'Aumône, France
15. Service de Génétique Clinique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
16. Service de Génétique Médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
17. Service de Génétique Moléculaire, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
18. Center of Genetics and Reference Center for Intellectual Disabilities, CHU de Dijon, Rouen, France

Mots clefs : complexes BAF, ARID2, troubles du neurodéveloppement

Résumé :

ARID2 (AT-rich interaction domain 2) est un gène récemment décrit en pathologie. Il code pour une sous-unité du complexe PBAF, un complexe de remodelage de la chromatine ATP-dépendant qui régule l'accessibilité de l'ADN au nucléosome et facilite sa transcription, la réplication et la réparation. *ARID2* agit comme un suppresseur de tumeur et a également été décrit dans les déficiences intellectuelles liées aux BAFopathies. A ce jour, 22 individus présentant des variants pathogènes ou une délétion dans *ARID2* ont été rapportés. Ils partagent des caractéristiques cliniques communes, telles qu'une déficience intellectuelle, une hypotonie, des problèmes de comportement, une petite taille et des particularités morphologiques. Afin de préciser le spectre phénotypique lié aux anomalies d'*ARID2*, nous rapportons une cohorte de seize nouveaux individus non apparentés, porteurs de variants pathogènes ou d'une délétion dans *ARID2*, et nous comparons leurs caractéristiques clinico-génétiques à celles décrites précédemment. Les caractéristiques cliniques des individus de cette série semblent être plus modérées que celles précédemment identifiées. En particulier, ils présentent une déficience intellectuelle plus légère, voire absente, et les anomalies de croissance sont moins fréquentes. Les troubles du comportement, l'anxiété et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité semblent être des caractéristiques communes de cette BAFopathie.

x28007 : Distinctive Patterns of transcriptomic analysis for obese NGT individuals and obese T2D patients.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Lamia Boualla (1), Khaoula Errafii (2), Zineb Rchiad (2), Said Boujraf (3), Mohamed Chikri (3)

1. African genome center, Université Mohammed VI Polytechnique, Benguerir, Maroc
2. African genome center, Université Mohammed VI Polytechnique, Benguerir, Maroc
3. Sidi Mohammed Ben Abdallah University, FMPF, Fes, Morocco, Fes, Maroc

Mots clefs : transcriptomic, type 2 diabetes, mRNAs, obesity, insulin resistance

Résumé :

Excess white adipose tissue (WAT) mass has been related to a variety of problems, including insulin resistance, type 2 diabetes, and obesity. Recent studies suggested reduced insulin sensitivity in adipocytes is a precursor to impaired WAT function and whole-body insulin resistance. Insulin has a complicated effect on its target cells by activating multiple pathways that regulate glucose and lipid metabolism. Understanding the underlying molecular mechanisms might be a fresh approach to identifying prospective obesity targets and provide more tailored therapy.

The primary goal of this project was to identify adipocyte-specific mRNAs linked to obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. We used 25 RNA-seq samples to characterize gene expression profiles and identify significant transcriptional regulators in this study. To avoid methodological inconsistencies in terms of data processing and bioinformatics pipelines among original research, we used a consistent bioinformatics workflow to handle the raw RNA-seq data (FASTQ files) of all datasets. As a result, we provide whole transcriptome analysis study of white adipose tissue from lean, obese IR and obese T2D.

According to the results of the IPA pathway enrichment analysis, significant DEGs in obese IR were primarily involved in the activation of LXR/RXR Activation, Wnt/ β -catenin signaling and sirtuin signaling, whereas inhibited pathways were primarily involved in IL-6 Signaling, IL-17 signaling and others. On the other hand, obese T2D group showed different pattern of dysregulated canonical pathways. The latter group showed a significant enrichment in phagosome formation, IL-8 signaling, EIF2 signaling, while wnt/ β -catenin signaling are downregulated. Interestingly, there was a divergence in certain canonical pathway. Most of the pathways upregulated in obese T2D are downregulated in obese IR and vice versa.

Studies well established that there is a link between obesity and T2D, however not all obese patients develop T2D. The precise mechanisms linking the conditions remains unclear, as does our comprehension of inter-individual differences. Further validation studies needed to establish the main variance between both groups.

Pièce jointe : Conference_Abstract_Lamia.docx

x28011 : Von Hippel Lindau (VHL): classification de 187 variants du gène VHL par les 9 laboratoires français du groupe TENGEN (réseau oncogénétique des tumeurs neuroendocrines)

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Gregory Mougel (1, 2), Amira Mohamed (2), Nelly Burnichon (3), Sophie Giraud (4), Pascal Pigny (5), Delphine Prunier (6), Frédérique Savagner (7), Alexandre Buffet (3), Yannick Arlot (8), Brigitte Bressac (9), Betty Gardie (10), Céline Garrec (11), Anne Paule Gimenez-Roqueplo (3), Stéphane Richard (12), Anne Barlier (1, 2)

1. Laboratoire MMG, UMR 1251, équipe DIPNET, Université Aix Marseille, Marseille, France
2. Laboratoire de Biologie Moléculaire, Hôpital La Conception, Marseille, France
3. Département de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
4. Service de Génétique Clinique, CHU de Lyon HCL, Lyon, France
5. Institut de Biochimie et de Biologie Moléculaire, CHU de Lille, Lille, France
6. Département de Biochimie et de Génétique, CHU de Angers, Angers, France
7. Laboratoire de Biochimie, CHU de Toulouse, Toulouse, France
8. Institut Génétique & Développement, Université de Rennes1, Rennes, France
9. Service de Génétique des tumeurs, Institut Gustave Roussy, Paris, France
10. UMR U892, Université de Nantes, Nantes, France
11. Unité de Génétique Moléculaire, CHU de Nantes, Nantes, France
12. Centre PREDIR, Hôpital de Bicêtre, Paris, France

Mots clefs : VHL, TENGEN, PREDIR, ACMG, faux-sens, hémangioblastome, phéochromocytome/paragangliome, cancer du rein

Résumé :

La maladie de VHL est une pathologie héréditaire responsable d'hémangioblastomes, de cancers du rein et de phéochromocytome liés à des mutations germinales du gène *VHL*. L'interprétation des variants faux-sens de ce gène reste problématique. Nous rapportons ici le travail de classification de 187 variants faux-sens de *VHL* chez 373 cas index, recueillis entre 2018 et 2021 dans les 9 laboratoires du réseau expert TENGEN et du réseau PREDIR. Une première classification était effectuée par les laboratoires en suivant les recommandations de l'ACMG (American College of Medical Genetics) avant d'être rediscutée par l'ensemble des experts au cours de réunions. Ces données ont été enregistrées dans la base de données locus-spécifique UMD-VHL (umd.be/VHL).

La classification par expert a permis de reclasser 35 variants de signification inconnue (VSI) : 28 d'entre eux en variant (probablement) pathogène et 7 en variant (probablement) bénin. Le caractère pathogène a pu être affirmé pour 29 variants initialement classés comme probablement pathogène. Seul un variant présent avant le codon 54 était classé pathogène. Il s'agissait d'un variant situé dans le 5'UTR présent dans 2 familles avec coségrégation génotype-phénotype chez 4 membres sur 5.

Au total, cette classification par expert a modifié la prise en charge de 58 cas index porteurs de ces 35 variants initialement classés comme VSI, donc non utilisable comme test prédictif pour les apparentés. Ces résultats mettent en évidence l'importance du recueil exhaustif des caractéristiques cliniques des patients dans la classification des variants de *VHL* ainsi que l'apport d'un travail collégial d'un groupe d'expert.

x28012 : Analyse critique d'une méthodologie collaborative, multidisciplinaire et transversale de co-construction d'un questionnaire dans le cadre du projet IGPrare

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marion MATHIEU (1, 2), Perrine MALZAC (3, 4), Sandrine DE MONTGOLFIER (5), Martine LIBANY (6), Bérengère SALIBA-SERRE (2), Paola DE CARLI (7), Annagrazia ALTAVILLA (4), Pierre LE COZ (2), François FAURISSON (1, 6)

1. Tous Chercheurs, Inmed, Tous Chercheurs, Marseille, France
2. ADES-Anthropologie bio-culturelle, Droit, Ethique et Santé UMR7268-Aix-Marseille Université CNRS EFS, Aix-Marseille Université CNRS EFS, Marseille, France
3. Département de génétique clinique Hôpital Timone enfants , AP-HM Hôpital Timone enfants, Marseille, France
4. Espace de Réflexion Ethique PACA-Corse, AP-HM Hôpital Timone adultes , Marseille, France
5. Iris UMR 8156 CNRS-997 INSERM-EHESS-USPN & Université Paris Est Créteil, Iris UMR 8156 CNRS-997 INSERM-EHESS-USPN & Université Paris Est Créteil, Bobigny, France
6. Association CMT France, Association CMT France, Saint-Alban, France
7. Association Vaincre La Mucoviscidose, Association Vaincre La Mucoviscidose, Paris, France

Mots clefs : maladies rares, information génétique à la parentèle, associations de malades, recherche collaborative, co-construction, transversalité, multidisciplinarité

Résumé :

Le projet IGPrare, soutenu par l'Agence de la Biomédecine sur 3 ans (A.O. Recherche 2020, convention 20AMP014), a pour objectif d'étudier la démarche d'Information Génétique de la Parentèle (IGP) : comment est-elle réalisée et quelles conséquences, individuelles et familiales, peut-elle avoir ?

C'est une recherche action car au-delà de la compréhension des mécanismes mis en jeu, ce projet vise à proposer des améliorations concrètes à la réalisation des IGP.

C'est une recherche multidisciplinaire qui associe des représentants de malades issus d'associations, des professionnels de santé et des chercheurs en Sciences Humaines et Sociale (SHS) et Droit, tant dans la constitution du comité de pilotage, que dans son fonctionnement, reposant sur 3 collèges autonomes d'une dizaine de personnes chacun.

C'est une recherche collaborative qui repose sur les expériences de malades ayant eu à réaliser une IGP, recueillies au moyen d'un questionnaire diffusé largement et qui implique, à chaque étape du projet, les différentes parties prenantes.

C'est une recherche transversale, à double titre : elle s'adresse à des patients concernés par différentes maladies rares et elle développe un volet européen en partenariat avec Eurordis.

Au cours de la première année du projet, les travaux ont consisté en la construction d'un questionnaire, à destination des personnes ayant eu à réaliser une ou des IGP suite à la découverte d'une maladie rare les affectant eux-mêmes ou un membre de leur famille. Un défi supplémentaire a été le maintien de ce cadre multidisciplinaire, collaboratif et transversal, la crise sanitaire rendant impossibles les réunions en présentiel comme initialement prévu.

Les travaux ont été menés en plusieurs étapes :

- 2 réunions intra-collèges : recensement par chacun des 3 collèges (professionnels de santé/associations de patients représentant 12 maladies /chercheurs en SHS) des thèmes essentiels à aborder pour comprendre l'IGP, présentation des travaux des autres collèges.

- 1 réunion inter-collège, en 2 sous-groupes : étude de l'ensemble des propositions réunies dans un tableau thématique synoptique et recherche d'un consensus sur les questions retenues.

- Phase d'analyse critique individuelle et anonyme des questions de la V0 du questionnaire par l'ensemble des collèges (intérêt, formulation, propositions d'améliorations) inspirée de la procédure Delphi, version V1.

- Réévaluation et optimisation du questionnaire modifié, en proposant aux membres des collèges d'y répondre dans les mêmes conditions que les futurs participants.

Le questionnaire sera diffusé en novembre 2021 via une trentaine d'associations et analysé en 2022 avec les mêmes exigences collaboratives.

Au cours de cette communication, nous présenterons une analyse critique de l'ensemble des étapes de cette démarche de recherche collaborative, visant à montrer la richesse et la complémentarité des contributions ainsi que la dynamique de co-construction entre l'ensemble des contributeurs.

Pièce jointe : Abstract28012IGPrareMethodologie-assises2022.docx

x28013 : Descriptions phénotypiques de 11 nouvelles variations de TBL1XR1: du syndrome de Pierpont aux troubles du neurodéveloppement non syndromiques

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mélanie RAMA (1), Perrine BRUNELLE (1), Catherine VINCENT DELORME (2), William DUFOUR (2), Odile BOUTE (2), Anne DESTREE (3), Benjamin COGNE (4), Bertrand ISIDOR (4), Marie VINCENT (5), Miroslava HANCAROVA (6), Tatjana BIERHALS (7), Catherine ROCHE LESTIENNE (1), Isabelle MAYSTADT (3), Thomas SMOL (1)

1. institut de génétique médicale, CHU LILLE, lille, France
2. Clinique de génétique , CHU LILLE, lille, France
3. IPG, IPG, Gosselies, Belgique
4. Génétique médicale, CHU NANTES, nantes, France
5. génétique médicale, CHU NANTES , nantes, France
6. Department of Biology and Medical Genetics, Hospital Motol, Pragues, République tchèque
7. Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Allemagne

Mots clefs : syndrome de pierpont, déficience intellectuelle, troubles du neurodéveloppement non syndromiques, épilepsie, tbl1xr1

Résumé :

TBL1XR1 code pour une protéine ubiquitaire à domaine WD40 interagissant avec le complexe des corépresseurs NCor/SMRT. Elle est notamment impliquée dans la transcription via les récepteurs nucléaires. Initialement associée au syndrome de Pierpont avec les faux-sens récurrents touchant l'acide aminé de p.Tyr446, les altérations pathogènes de *TBL1XR1* ont depuis été identifiées dans un large spectre phénotypique de troubles du neurodéveloppement syndromiques et non syndromiques.

Grace à une collaboration européenne, nous rapportons 11 nouvelles descriptions de patients porteurs de variations hétérozygotes dans *TBL1XR1* (sexe ratio 0,57) : 7/11 variations faux sens, 2 décalages du cadre de lecture, 1 délétion en phase de 5 acides aminés et 1 variation non-sens en mosaïque. Aucun des patients ne porte la variation récurrente en p.Tyr446.

Le phénotype associe un retard global des acquisitions avec une déficience intellectuelle légère à sévère, un retard de langage, une hypotonie, ainsi que des troubles du comportement. Des traits dysmorphiques identifiables dans le syndrome de Pierpont sont retrouvés pour 6/7 des patients porteurs de variations faux-sens localisées dans les domaines protéiques répétés WD (p.Phe173Leu, p.Tyr245Cys, p.Ala249Thr, p.Trp357Arg, p.Asp370Asn, p.Lys374Arg). Contrairement aux variations faux-sens des domaines WD, les variations tronquantes, la variation faux-sens du domaine F-box-like ainsi que la variation en phase sont identifiées chez des patients présentant des troubles non syndromiques du neurodéveloppement marqués d'une épilepsie (2/5), un retard sévère des acquisitions (4/5).

Ces observations confortent l'hypothèse de mécanismes physiopathologiques différents associés aux variations pathogènes de *TBL1XR1*. Un effet dominant-négatif peut être évoquée en lien avec les variations faux-sens des domaines WD, opposé à un effet perte de fonction associé aux variations tronquantes ou faux-sens des autres domaines.

x28014 : Discordance foeto-placentaire : mosaïque confinée au placenta et dérivé de translocation chez l'enfant

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Auriane COSPAIN (1, 2), Erika LAUNAY (1), Florence DEMURGER (3), Catherine HENRY (1), Dominique AUSSEL (4), Sylvie ODENT (2), Marc-Antoine BELAUD-ROTUREAU (1, 5), Sylvie JAILLARD (1, 5)

1. Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, CHU de Rennes, Rennes, France
2. Service de Génétique Clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
3. Service de Pédiatrie Génétique, CH de Vannes, Vannes, France
4. Diagnostic anténatal, Clinique La Sagesse, Rennes, France
5. Univ Rennes, Inserm, EHESP, IRSET, UMR_S 1085, CHU de Rennes, Rennes, France

Mots clefs : discordance foeto-placentaire type VI, mosaïque confinée au placenta, dérivé de translocation, ségrégation méiotique

Résumé :

Introduction : Le dépistage prénatal non invasif (DPNI) ou tests sur ADNlc est une technique aujourd'hui utilisée en pratique courante lors d'une forte suspicion d'aneuploïdie fœtale en raison de sa haute sensibilité et spécificité. Pratiqué sur l'ADN d'origine trophoblastique circulant dans le sang maternel et provenant de cellules en apoptose, ce test de dépistage permet d'appréhender la constitution chromosomique des tissus extra-embryonnaires. Lorsqu'une aneuploïdie est mise en évidence par le DPNI, une amniocentèse est réalisée afin de confirmer la présence de l'anomalie chez le fœtus. Dans 1 à 2% des cas, il existe une discordance foeto-placentaire entre la formule chromosomique du trophoblaste (DPNI) et la formule chromosomique fœtale.

Méthode : Nous décrivons ici le cas d'un fœtus issu d'une grossesse spontanée, sans antécédents familiaux notables, pour lequel un DPNI était en faveur d'une aneuploïdie concernant un seul chromosome. La grossesse a été menée jusqu'à terme. Les investigations génétiques ont été complétées par un caryotype placentaire et sur lymphocytes de l'enfant né, ainsi qu'une analyse par puce à ADN sur le sang du patient.

Résultats : Le DPNI était en faveur d'une trisomie du chromosome 15. Le couple n'a pas souhaité la réalisation d'une amniocentèse. Pendant la grossesse, les échographies de suivi ont mis en évidence une cardiomégalie avec anomalie du retour veineux systémique et asymétrie des cavités cardiaques. Après l'accouchement, le caryotype réalisé sur le placenta a mis en évidence une trisomie 15 en mosaïque par isochromosome 15q dans 98% des cellules. Le caryotype et l'analyse sur puce à ADN réalisés à partir du sang périphérique de l'enfant ont mis en évidence un chromosome 15 de structure anormale correspondant à un dérivé de translocation der(15)t(9;15) aboutissant à une trisomie partielle 9p de 45,5 Mb. Ces anomalies montrent une discordance foeto-placentaire de type VI.

Conclusion : L'hypothèse émise pour expliquer cette discordance foeto-placentaire, est que le dérivé de translocation der(15)t(9;15), issu d'une ségrégation méiotique 2/2 adjacent 1, était présent dans la masse cellulaire interne. Lors de sa division en tissus extra-embryonnaires et embryonnaires, une tentative de correction par division transversale du centromère aurait mené, dans les tissus extra-embryonnaires (cytotrophoblaste et axe mésenchymateux), à la perte du segment 9p et la formation d'un isochromosome 15. Le dérivé de translocation n'aurait pas subi cet événement dans les tissus embryonnaires. Cette observation soutient l'importance de la confirmation des résultats obtenus par la technique du DPNI par un prélèvement invasif de type amniocentèse afin de déjouer le piège de la mosaïque confinée au placenta.

Pièce jointe : Abstract_discordanceFPtypeVI_assises2022.docx

x28015 : Exemple du continuum phénotypique des déficits de la chaîne respiratoire : expression tardive d'une atteinte biallélique de SCO2

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Benoit RUCHETON (1, 2), Jean Madeleine DE SAINTE AGATHE (3, 4), Pauline GAINARD (5, 6), Anne-Laure FAURET-AMSELLEM (7, 6), Virginie SAILLOUR (6), Sarah LOUIS-LEONARD (8), Valérie TOUITOU (9), Claire EWENCZYK (10), fanny MOCHEL (10)

1. Unité Fonctionnelle Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
2. Unité de Génétique Constitutionnelle, Institut Bergonié - Laboratoire de Biologie, Bordeaux, France
3. Unité Fonctionnelle neurogénétique, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
4. Laboratoire de biologie médicale multisites SeqOIA , FMG2025, Paris, France
5. Service de Biochimie, AP-HP, Université Paris Saclay, CHU Bicêtre, Bicêtre, France
6. Laboratoire de biologie médicale multisites SeqOIA , FMG2025, Paris, France
7. Unité Fonctionnelle neurogénétique, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
8. Laboratoire de Neuropathologie, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
9. Département d'Ophtalmologie, DHU Vision et Handicaps, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
10. Département de Génétique, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : cytopathies mitochondriales, SCO2, ataxie

Résumé :

La protéine SCO2 (Synthesis of Cytochrome c Oxidase 2) est une métallochaperone essentielle à la métallisation d'un des deux centres cuivre du complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale. Le complexe IV transfère les électrons du cytochrome c à une molécule de dioxygène grâce à ses centres cuivre, alimentant le gradient de proton (PMID : 34504870). Les variants pathologiques bialléliques de SCO2 sont responsables de cardiomyopathies hypertrophiques sévères survenant durant les premiers mois de vie, souvent accompagnées d'acidose lactique et du décès durant la petite enfance (MIM : 604377). Le spectre phénotypique des altérations de SCO2 s'est élargi avec la description de patients sans atteinte cardiaque mais avec des atteintes neurologiques, ataxie et neuropathie (PMID : 29351582, PMID : 31844624). Nous rapportons ici le cas d'un patient de 48 ans, porteur de deux variants faux-sens hétérozygotes composites de SCO2, et présentant un phénotype neurologique complexe comprenant une ataxie cérébelleuse, une neuropathie sensitive, une surdité, une rétinopathie pigmentaire et une cataracte.

À l'âge de 40 ans, le patient rapporte une surdité gauche. À 41 ans apparaissent les premiers troubles de la marche et à 45 ans, les premières anomalies de la vision (au premier plan héméralopie). À 45 ans, l'examen neurologique met en évidence une ataxie cérébelleuse modérée, ainsi qu'une aréflexie ostéotendineuse. L'IRM cérébrale révèle des anomalies bilatérales de la substance blanche ainsi qu'une atrophie cérébelleuse et corticale. L'électroneuromyogramme met en évidence une neuropathie sensitive sévère des quatre membres. L'audiométrie révèle une surdité de perception bilatérale. L'examen ophtalmologique à la lampe à fente montre des opacités bilatérales du cristallin et l'électrorétinogramme révèle une altération de l'électrogénèse rétinienne en conditions scotopique. La recherche d'expansion dans les gènes *ATXN 1,2,3,6,7,17*, *FXN*, *NOP56* était négative, et l'analyse du génome en trio a permis d'identifier deux variants faux-sens hétérozygotes composites dans SCO2 NM_005138.3:c.[179G > A];[577G > A] NP_005129.2:p.[Arg60Gln];[Gly193Ser]. Le variant p.(G193S), est un variant délétère localisé dans le domaine thiorédoxine responsable de forme fatale précoce lorsqu'il est homozygote (PMID : 29193756). L'autre variant faux-sens p.(R60Q) est localisé en dehors du domaine thiorédoxine, dans l'extrémité N-ter d'une hélice alpha prédite pour être transmembranaire. Les logiciels de prédictions sont intermédiaires : délétère pour Polyphen, GCVG et SIFT et polymorphisme pour Mutation Taster. Les études fonctionnelles ont montré que l'activité et la quantité du complexe IV étaient diminuées dans le muscle et les fibroblastes. La présence d'une mutation en dehors du domaine thiorédoxine explique possiblement le début tardif et relativement modéré des symptômes chez notre patient, élargissant ainsi le continuum phénotypique des atteintes génétiques du complexe IV.

x28020 : Le dépistage familial des apparentés atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, un atout dans la prévention des évènements artériels.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Jean-Michaël MAZZELLA (1), Clarisse BILLON (1, 2), Boris CEMICHEN (1, 2), Anne LEGRAND (1, 2), Khadija LAHLOU-LAFORET (1, 3), Michael FRANK (1, 2), Xavier JEUNEMAITRE (1, 2), Tristan MIRALT (1, 2)

1. Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris, France
2. U970 PARCC, Université de Paris, INSERM, Paris, France
3. Unité de Psychologie et Psychiatrie de Liaison et d'Urgence, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris, France

Mots clefs : Syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire – apparentés – évènements artériels - celirolol

Résumé :

Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (SEDV) est une maladie héréditaire du tissu conjonctif causée par des variations pathogènes du gène *COL3A1* et responsable de la survenue de complications principalement artérielles. Ong *et al.* (Lancet 2010) ont montré que l'introduction du celirolol, réduisait de 2/3 les évènements artériels au sein d'une population majoritairement symptomatique. Au niveau familial, le dépistage des apparentés permet de débiter une prise en charge spécifique et pluridisciplinaire mais le bénéfice du celirolol chez ceux indemnes de lésion artérielle reste incertain.

L'objectif de cette étude vise à évaluer l'apparition d'évènements artériels au cours du suivi chez les apparentés atteints de SEDV.

Tous les apparentés porteurs d'une variation pathogène dans *COL3A1* diagnostiqués au sein du Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares depuis 2004 ont été inclus. Nous avons analysé de façon rétrospective la durée de suivi, la présence au diagnostic génétique positif d'évènements artériels ou leur apparition au cours du suivi, ainsi que l'introduction et la dose de celirolol, notamment lors de la survenue d'un évènement artériel.

Sur les 84 apparentés diagnostiqués, 72 (86%) ont bénéficié d'au moins une évaluation de l'arbre artériel. Lors du premier bilan, il a été retrouvé des évènements artériels chez 36 apparentés (50%), symptomatiques ou silencieux respectivement pour 20 et 16 d'entre eux. L'âge médian de ces apparentés était de 44,5 ans vs. 23,0 pour les 36 indemnes de tout évènement artériel ($p < 10^{-3}$). Au cours du suivi, 7 (19%) apparentés ont présenté un premier évènement artériel à un âge médian de 29 ans et étaient traités par celirolol. La durée médiane de traitement était de 3 ans lors de l'apparition du premier évènement silencieux et de 10 ans pour le premier évènement symptomatique. Le celirolol a été introduit chez 27 (75%) des 36 apparentés indemnes à l'issue de l'une des deux consultations d'annonce du diagnostic génétique positif. Enfin, la durée médiane de suivi des 27 apparentés traités était 4 ans vs. 2 chez les 9 apparentés non-traités ($p=0,01$).

Les résultats de cette étude confirment l'importance du dépistage familial des apparentés atteints de SEDV dans la recherche et la prévention des évènements artériels. En effet, lors du premier bilan, la moitié des patients ont déjà présenté un évènement artériel. En ce sens, le celirolol est alors introduit en prévention des récides. Chez les apparentés indemnes d'évènement artériel, nous n'avons pu mettre en évidence de bénéfice du traitement par celirolol devant une durée de suivi trop courte chez les apparentés non-traités. En revanche, après 4 ans de suivi, seuls 1/4 des apparentés traités ont présenté un évènement artériel. Dans ce contexte, une étude d'effectif plus large serait nécessaire pour démontrer formellement le bénéfice du traitement par celirolol chez l'ensemble des patients atteints de SEDV et indemnes de lésions artérielles.

Pièce jointe : Abstract Apparentés SEDV - Assises 2022 AL.docx

x28022 : Lien possible entre trisomie 16 placentaire et stéatose hépatique aigüe gravidique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Luc DRUART (1), Marc Nouchy (2), Laure RAYMOND (3), Sylvie TAPIA (1)

1. Cytogénétique, Eurofins Biomnis, Paris, France

2. Génétique moléculaire, Eurofins Biomnis, Lyon, France

3. génétique moléculaire, Eurofins Biomnis, Lyon, France

Mots clefs : trisomie 16, SHAG, ADNlc étendu

Résumé :

Notre série comporte 22 cas de patientes ayant eu en 2020 un test ADNlc positif pour la trisomie 16 avec le test Illumina Veriseq 22. L'indication du test ADNlc était en rapport avec un résultat de test de dépistage du premier trimestre (20/22) ou du second trimestre (2/22). Au 1er trimestre, la médiane de dosages était 0.15 MoM pour PAPP-A et 2.05 MoM pour hCG. Au 2ème trimestre les valeurs d'hCG étaient élevées (3.80 et 4.18 MoM). La médiane de l'âge maternel était 33ans. Une amniocentèse a été réalisée chez 10 patientes et une trisomie 16 a été retrouvée en mosaïque dans 3 liquides amniotiques. Un retard de croissance (RCIU) a été constaté dans 11 cas. Une grossesse s'est arrêtée spontanément à 19SA+6 et deux interruptions de grossesse ont été réalisées en raison de la mosaïque retrouvée et de signes échographiques (RCIU et cardiopathie, RCIU et hypospadias). 18 enfants sont nés vivants au terme médian de 35SA avec un petit poids pour l'âge gestationnel ou un retard de croissance (de 620 à 2650g) et 4 ont fait un passage par un service de réanimation. Un enfant né à 26SA+1 est décédé à J4. Dans le suivi maternel il a été constaté 2 prééclampsies, 1 diabète gestationnel, 1 HTA isolée, 1 association migraine protéinurie, 1 protéinurie isolée, 1 diabète gestationnel, 1 cholestase gravidique et 2 SHAG. Parmi les femmes ayant accouchées d'un enfant vivant 4 ont fait un séjour en service de réanimation : une en cours de grossesse pour septicémie, et 3 après l'accouchement (2 pour SHAG, 1 pour pancréatite aigüe). La plupart des complications observées sont classiquement associées à la trisomie 16 placentaire ou fœtale ou semblent fortuites mais la survenue de 2 SHAG dans notre série de 22 patiente est inhabituelle. La seule cause identifiée du SHAG est un déficit en long-chain 3-hydroxy-acyl CoA dehydrogenase ne concerne pas les deux patientes de notre série. Les relations entre SHAG et prééclampsie ne sont pas clairement établies et il semble s'agir de deux affections différentes. Nos résultats suggèrent que parmi les autres causes encore méconnue du SHAG il pourrait exister une cause placentaire, en particulier en cas de trisomie 16, sans association à la prééclampsie. Des études ultérieures devraient confirmer si un lien entre trisomie 16 et SHAG existe réellement. Si c'est le cas il faudra déterminer quels sont les mécanismes physiopathologiques en cause et essayer de trouver un traitement préventif. Dès à présent il semble nécessaire d'attirer l'attention sur le lien possible entre SHAG, potentiellement mortelle pour la mère, et trisomie 16 placentaire et recommander le suivi par CPDPN des patientes ayant un résultat DPNI positif pour la trisomie 16. Ce résultat ADNlc ne peut être rendu que si la patiente exprime le souhait grâce à un consentement spécifique, nous recommandons au prescripteur de discuter avec sa patiente d'un test ADNlc étendu lorsque le résultat de PAPP-A au premier trimestre était bas ($<0.25\text{MoM}$ ou $<0.35\text{MoM}$).

x28025 : Quand la génétique bouleverse une famille : identification d'une nouvelle mutation au niveau du gène AR chez deux sœurs tunisiennes

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Khouloud RJIBA (1), Molka KAMMOUN (2), Ahmed GHRISSI (3), ALI SAAD (1), Kenneth MCELREAVEY (4), Soumaya MOUGOU-ZERELLI (1)

1. Laboratoire de cytogénétique, biologie moléculaire et biologie de la reproduction Humaines, Hôpital Farhat Hached, Sousse, Sousse, Tunisie
2. laboratoire de cytogénétique, biologie moléculaire et biologie de la reproduction Humaines, Farhat Hached Sousse, laboratoire de cytogénétique, biologie moléculaire et biologie de la reproduction Humaines, Farhat Hached Sousse, sousse, Tunisie
3. private gynecologist, sousse, Tunisia, private gynecologist, Sousse, Tunisia, sousse, Tunisie
4. Human Developmental Genetics Unit, Institute Pasteur, Paris, France, Human Developmental Genetics Unit, Institute Pasteur, Paris, France, Paris, France

Mots clefs : AR gene, DSD, Exome sequencing

Résumé :

Les troubles du développement sexuel (DSD) représentent un véritable enjeu de santé publique où souvent le diagnostic est retardé à la deuxième décennie de la vie. Elles découlent d'une perturbation des voies de développement et de différenciation gonadique. L'étiologie est inconnue chez plus de 50 % des patients. L'objectif de ce travail était d'établir un diagnostic génétique chez deux sœurs présentant une aménorrhée primaire inexplicée.

Il s'agit de deux sœurs ayant consulté au service de Cytogénétique et de biologie de la reproduction de l'hôpital Farhat Hached de Sousse pour aménorrhée primaire. Elles présentent des organes génitaux externes féminins, absence d'organes génitaux internes féminins, gonades au niveau de la région inguinale faisant appel au tissu testiculaire associé à un taux élevé de LH. Une exploration par des techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire a été menée.

Le caryotype a révélé une formule à 46,XY. L'Hybridation *In Situ* Fluorescente (FISH) a bien montré la présence du gène *SRY*. Le séquençage de l'Exome a révélé la présence d'une mutation non-sens *de novo* au niveau du gène du récepteur aux androgènes (*AR*) chez les deux sœurs (c.C1277A:p.Ser426*). Cette mutation est localisée dans le domaine N-terminal, un domaine d'activation transcriptionnelle. Les outils de prédiction *in silico* prédisent ce variant en tant que pathogène.

Cette variation génétique pourrait aboutir à une inactivation totale ou partielle du récepteur en réponse aux androgènes ce qui perturbe par la suite la voie de développement sexuel dans le sens masculin. Un complément d'exploration est en cours afin d'étudier l'effet de cette variation sur la structure et la fonction de la protéine. Le séquençage de l'Exome joue un rôle crucial dans le diagnostic génétique des DSD, ce qui facilite par la suite la prise en charge du patient ainsi que la correction du sexe si c'est possible.

x28027 : Etude du gène HECW1 codant l'E3 HECT ubiquitine ligase NEDL1 dans la sclérose latérale amyotrophique**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Shanez HAOUARI (1), Sylviane MAROUILLAT (1), Céline BRULARD (2), Hélène BLASCO (1, 3), Christian R ANDRES (1, 4), Frédéric LAUMONNIER (1), Philippe CORCIA (1, 5), Patrick VOURE'H (1, 4)

1. Equipe 2 Neurogénomique et Physiopathologie neuronale, UMR INSERM 1253 Imagerie et Cerveau (iBrain), TOURS CEDEX 9, France

2. UTTIL, CHRU de Tours, Tours, France

3. Service de Biochimie et Biologie Moléculaire , CHRU de Tours, TOURS , France

4. Service de Biochimie et Biologie Moléculaire , CHRU de Tours, Tours, France

5. Service de Neurologie, Centre de Référence sur la SLA, CHRU de Tours, Tours, France

Mots clefs : Génétique, SLA, Ubiquitination, Protéasome, Système UPS, Agrégation protéique, NGS,

Résumé :

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by the degeneration of motor neurons containing protein aggregates rich in ubiquitin and ubiquitin-like proteins. Molecular pathways leading to these aggregates remain incompletely understood and possible implication of pathways related to protein regulation and degradation must be investigated, such as the Ubiquitin (Ub)/SUMO pathways. Mice expressing human NEDL1 protein, an E3 HECT ubiquitin ligase encoded by HECW1 gene, show ALS-like symptoms such as muscle atrophy and motoneuron degeneration (*Zhang et al. 2011*). We studied a French population of patients with familial or sporadic ALS (Center of Reference on motor neuron diseases and ALS, Tours Hospital) using targeted Next Generation Sequencing (NGS). We analyzed 30 genes already implicated in ALS and new candidate genes of the Ub/SUMO pathways, such as HECW1. We observed a new heterozygous mutation in HECW1 (p.R1442C) in a patient. This variant is predicted deleterious and has not been found in the French control individuals. It is located in the catalytic domain HECT highly conserved during evolution. Using RT-qPCR we described that NEDL1 is highly expressed in CNS in mice. We also showed by flow cytometry using propidium iodide that its overexpression in HEK293T cells increases cell death. Interestingly, NEDL1 is capable to ubiquitinate and degrade mutant forms of SOD1 protein (*Miyazaki et al. 2004*). SOD1 is one of the major genes in ALS. We believe that genetic variants in the functional domain of NEDL1 could have a direct impact on the homeostasis of key proteins in ALS, such as SOD1, and thus could play a role in the pathophysiology of the disease.

x28028 : Cancer du sein et /ou de l'ovaire lié à des mutations BRCA1/2 en Algérie**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

MEDINA ARAB (1), MEDINA ARAB (2, 3), hakima boumaza (4, 3), meriem aoutia (4, 3), naziha zeraoulia (4, 3), malika aitaabdallah (4, 5), lakhdar griene (4), belaid aita Abdelkader (4, 3)

1. , , ALGER, Algérie

2. unité analyse génotypique, ehs CPMC, ALGER, Algérie

3. laboratoire de recherche de cytogénétique et génétique oncologique, université d'Alger1, Alger, Algérie

4. unité analyse génotypique, ehs CPMC, Alger, Algérie

5. laboratoire de recherche de cytogénétique et génétique oncologique, université d'Alger1, alger, Algérie

Mots clefs : BRCA1, BRCA2, Algérie**Résumé :**

Le cancer du sein représente la première cause de cancer chez la femme en Algérie. 5 à 10% des cancers du sein et/ou de l'ovaire sont dus à la prédisposition génétique transmise selon le mode autosomique dominant ; les altérations des gènes BRCA1/2 sont principalement responsables de ces formes héréditaires.

L'objectif de notre travail est de répertorier les mutations BRCA1/2 retrouvées chez les femmes atteintes de cancer du sein/ovaire et de rechercher ces mutations constitutionnelles chez les apparentés pour leur assurer une prise en charge personnalisée

Matériel et méthodes : notre étude a porté sur 61 cas index opérés avec antécédents familiaux de cancers notamment sein/ovaire.

Le criblage BRCA1/2 a été réalisé par séquençage direct des régions codantes et des jonctions exons-introns .

La nomenclature HGVS est appliquée (ATG=1)

Résultats : 10 mutations différentes de classe 5, confirmées, ont été identifiées

Dans BRCA1 :

c 19-47 del , p .Arg 7cys fsx 24 exon 2 chez 1 cas index, 2/5 apparentés 1^{er} degré asymptomatiques sont porteurs de la mutation

c83-84 delTG ; p .Leu 28 Arg fsX 12 exon 3 chez deux cas index, 2/3 apparentés d'un cas index sont positifs

c 181 T > G ; p.Cys61Gly exon 5 chez un cas index

c798-799 delT.p.Ser267Lys fsX19 exon 11 un cas index

c3049 G > T ; p Glu1017 x Exon11 un cas index

Dans BRCA2 :

c1310-1313 ins AAGA ; p.Lys437Ile fsx 22 exon 10 : un cas index

c1849 delT ;p.ser617Glu fsx27 exon 10 : 2cas index, cette mutation retrouvée chez 2/3 apparentés du premier degré d'un cas index

c2129 C > G ;p.Ser710X (exon11) un cas

c5722-5723 del CT ;P Leu1908Arg fsx 2 exon11 , 2cas index, 1/4 apparenté du 1^{er} degré est porteur

c9154 C > T ;p .Arg3052 Trp exon 24, un cas index,2/5apparentés (1^{er} et 2eme) degré sont porteurs.

Le taux de positivité dans notre série de 21,3%

Conclusion :

Notre étude souligne l'intérêt de la recherche des mutations BRCA1/2 pour évaluer l'incidence des mutations les plus fréquentes dans notre pays. De plus le test génétique permet aux membres de famille à risque un suivi adapté en fonction des résultats du test

x28030 : Développement d'une PCR multiplex robuste, simple et rapide pour analyser 17 polymorphismes génétiques associés à la variabilité de la réponse aux médicaments en pharmacogénétique.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Camille Tron (1), Régis Bouvet (2), Marie-Clémence Verdier (1), Fabien Lamoureux (3), Benjamin Hennart (4), Christèle Dubourg (2), Eric Belissant (1), Marie Dominique Galibert (2)

1. Service de Pharmacologie, CHU Pontchaillou, Rennes, France
2. Service de Génétique moléculaire et Génomique, CHU Pontchaillou, Rennes, France
3. Département de Pharmacologie clinique, CHU, Rouen, France
4. Service de Toxicologie et Génopathies, CHRU, Rennes, France

Mots clefs : pharmacogénétique, panel, multiplexe, CYP450, médecine personnalisée

Résumé :

La pharmacogénétique permet d'optimiser les traitements médicamenteux des patients en prévenant la survenue de toxicité ou la résistance thérapeutique, par la recherche de polymorphismes génétiques associés à la variabilité de la réponse aux médicaments. De nombreux gènes d'intérêt ont été identifiés, c'est pourquoi les méthodes de génotypage permettant l'analyse simultanée de plusieurs polymorphismes génétiques en un seul panel sont en plein essor. Le séquençage haut débit (NGS) est généralement la technologie utilisée pour l'analyse de panel, mais elle nécessite l'emploi d'équipements et de réactifs coûteux et le recours à des compétences bio-informatiques spécifiques pour l'interprétation des résultats. Face à ces obstacles, l'objectif de ce travail était de développer un test de pharmacogénétique multiplex robuste, simple, rapide et peu coûteux pour géotyper simultanément 17 variants associés à la pharmacocinétique/pharmacodynamique des médicaments.

Des amorces spécifiques ont été conçues et permettent d'effectuer en une seule réaction une PCR multiplexée. D'une part, les amorces sont marquées par deux agents fluorescents pour discriminer les allèles (sauvage ou variant). D'autre part, les tailles des fragments de PCR permettent d'identifier les différents génotypes.

Le testing réalisé à partir de 10 ng d'ADN est reproductible et sensible. Une validation biologique a été réalisée à l'aide d'une cohorte de 121 échantillons. Les résultats de génotypage obtenus sont en cohérence avec les méthodes de référence ce qui confirme la justesse de la technique. Le test est rapide, avec des résultats disponibles en un jour ouvrable et peu coûteux en comparaison aux autres méthodes. Cette technique peut être facilement mis en œuvre dans les laboratoires comme alternative aux méthodes simplex chronophages et sources d'erreurs techniques ou aux approches NGS plus onéreuses.

En conclusion, l'approche de PCR multiplex développée est une solution simple et rapide, permettant une interprétation biologique globale des résultats du patient et une adaptation thérapeutique quasi immédiate au bénéfice du patient. Cette approche est une solution très avantageuse pour faciliter l'implémentation de la pharmacogénétique dans la pratique clinique.

x28031 : Etude génétique des formes familiales de fentes

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Lucas Herissant (1), Emilie Landais (1), Lola Lissy (1), Céline Poirsier (1), Marta Spodenkiewicz (1), Julien Derop (2), Amélie Bonnefond (2), Mehdi Derhourhi (2), Mickaël Canouil (2), Philippe Froguel (2), Marie-Laurence Poli-Mérol (3), Caroline François (3), Martine Doco-Fenzy (1, 4)

1. Génétique, CHU REIMS, Reims, France
2. CNRS UMR 8199, LIGAN plateforme génomique - EGID, Lille, France
3. Chirurgie plastique et reconstructive, CHU REIMS, Reims, France
4. SFR CAP SANTE EA 3801, UFR de Médecine, Reims, France

Mots clefs : fente, exome

Résumé :

Les fentes labio-palatines (FLP) sont la malformation cranio-faciale congénitale la plus fréquente. Il existe différentes fentes, palatines, labiales et labio-palatines. Cette malformation résulte d'un défaut de fusion des bourgeons faciaux durant l'embryogenèse. Les fentes faciales peuvent être le seul signe clinique (forme non-syndromique) ou être associée à d'autres signes cliniques (forme syndromique). Ainsi dans certains syndromes la fente est un signe clinique visible associé au tableau clinique complet permettant le diagnostic. L'étiologie des fentes est encore relativement inconnue mais les facteurs génétiques et environnementaux ainsi que les interactions gène-environnement ont une place importante dans l'apparition des fentes.

Nous nous sommes intéressés aux formes familiales de fentes avec deux apparentés au premier degré atteints d'une fente sans d'étiologie connue. Il n'a pas été fait de distinction de la fente (palatine ou labiale) et des autres signes cliniques (syndromique ou non). L'objectif est d'identifier une étiologie par analyse de l'exome pour ces familles dont l'ACPA n'a pas permis d'identifier de variant pathogène pour la pathologie. Nous avons pu recruter cinq familles avec des formes syndromiques de fente et trois avec des formes isolées.

Ainsi, la première famille présentant des anomalies ophtalmiques en plus de la fente a pu obtenir un diagnostic moléculaire de syndrome de Stickler avec un variant pathogène dans *COL2A1*.

Ensuite, une famille avec des troubles cognitifs associés à la fente a pu avoir un diagnostic moléculaire partiel. En effet, un variant pathogène a été identifié dans le gène *TRIO* expliquant la déficience intellectuelle. Or, d'après nos connaissances à ce jour, ce gène n'a pas été associé à des fentes. Une forme syndromique était suspectée pour cette famille mais il semblerait qu'il y ait plusieurs pathologies avec différentes étiologies.

Des variants dans des gènes d'intérêts ont été identifiés pour les trois familles avec fentes isolées. La pathogénicité des variants reste à déterminer.

Pour les trois familles restantes avec des formes syndromiques, il n'a pas été identifié de variant d'intérêt pour la fente ou les autres signes cliniques.

Au final des variants d'intérêts pour la malformation faciale que représente la fente ont été identifiés chez quatre familles sur huit. La pathogénicité de certains variants reste à déterminer à l'aide d'étude fonctionnelle et d'une éventuelle enquête familiale.

Pièce jointe : résumé_fente.docx

x28061 : Développement d'un algorithme décisionnel automatique priorisant les variants actionnables d'une tumeur

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Nicolas Soirat (1, 2), Denis Bertrand (1), Sacha Beaumeunier (1), Nicolas Philippe (3), Dominique Vaur (2), Nicolas Goardon (2), Sophie Krieger (4), Anne-Laure Bougé (1), Laurent Castéra (2)

1. C/IRMB, SeqOne S.A.S, Montpellier, France

2. Laboratoire de Biologie et de Génétique du Cancer, INSERM U1245, Centre Normand de Génomique Médicale et Médecine Personnalisée, CLCC Centre François Baclesse, Caen, France

3. C/IRMB, SeqOne S.A.S, Montpellier, France

4. Laboratoire de Biologie et de Génétique du Cancer, INSERM U1245, Centre Normand de Génomique Médicale et Médecine Personnalisée, CLCC Centre François Baclesse, Université de Caen Normandie, Caen, France

Mots clefs : Thérapie ciblée, arbre décisionnel, hiérarchisation des variants

Résumé :

Les nouvelles techniques de séquençage permettent de mettre en évidence dans les tumeurs de nombreuses altérations responsables de la tumorigenèse, dont certaines sont des cibles thérapeutiques potentielles. Dans le cadre de la prise en charge d'un patient atteint d'un cancer, une cartographie de sa tumeur détectant les altérations tumorales dont les Single Nucleotide Variant (SNV), Copy Number Variation (CNV), fusions de gènes, isoformes d'ARN anormaux et signatures mutationnelles devient incontournable. Le développement de systèmes bioinformatiques sensibles et spécifiques détectant les variants tumoraux afin de sélectionner les altérations pertinentes sont indispensables. Ils doivent également permettre de proposer un traitement personnalisé. Il existe de nombreuses règles publiées pour prioriser les associations entre une thérapie et un variant mais peu d'outils bioinformatiques les implémentent pour hiérarchiser les associations et dégager la meilleure décision thérapeutique. Nous avons développé le séquençage ciblé d'un panel de 500 gènes à partir de l'ADN et l'ARN extrait de tumeurs incluses en paraffine. Le panel dispose d'identifiants moléculaires uniques permettant d'améliorer la détection de duplicatas de PCR. Les pipelines développés se basent sur des logiciels libres ou propriétaires pour identifier les SNV (Freebayes, Mutect2), les fusions de gènes (Arriba), les CNV et des signatures mutationnelles. Ces variants sont ensuite filtrés afin d'identifier les possibles variants faux positifs ou variants constitutionnels non relevant. L'ADN et l'ARN de 50 tumeurs ont permis la validation de nos outils. Pour l'interprétation des cartographies tumorales, nous avons élaboré un algorithme décisionnel capable de hiérarchiser les associations entre une thérapie et un variant. Cet ensemble de règles repose sur 20 caractéristiques du variant extrait de différentes bases de données dont Cosmic, Clinvar et MolecularMatch. Ces règles définissent un score pour chaque association en fonction de l'impact du variant dans le type tumoral ainsi que le degré de similarité entre les variants du patient avec des variants actionnables documentés dans ces bases de données. Elles prennent également en compte la classification ASCO/AMP. Afin de valider notre algorithme décisionnel, nous avons comparé nos résultats à ceux obtenus après le séquençage de 15 tumeurs et interprétation par deux sous-traitants différents approuvés en pratique clinique. La concordance des résultats entre ces deux méthodes est imparfaite. A partir des 26 associations entre une thérapie et un variant, communes aux deux méthodes approuvées prises en référence, nous montrons que notre algorithme décisionnel les identifie et hiérarchise correctement. Ces résultats prometteurs montrent que notre algorithme permet d'automatiser une partie de l'interprétation des variants

identifiés et de le positionner en tant qu'aide à la décision thérapeutique.

Pièce jointe : ag_abstract_soirat - revufinal.docx

x28071 : Présentation atypique d'une patiente porteuse d'une délétion ASXL1 en mosaïque

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alban Destrez (1), Guillaume Jedraszak (2), Severine Fritot (3), Sophie Bryselbout (4), Marie-Christine Plancq (5), Cica Gbaguidi (6), Bénédicte DEMEER (7)

1. Chirurgie maxillo-faciale, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
2. laboratoire de cytogénétique, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
3. Medecine Physique et de Readaptation pédiatrique, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
4. service d'ophtalmologie, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
5. Orthopédie Pédiatrique, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
6. Département de Chirurgie maxillo-faciale, CC MAFACE, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
7. Unité de génétique, CLAD Nord de France/ EA 7516 CHIMERE/IFF, CHU Amiens Picardie/ Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France

Mots clefs : ASXL1, mosaïque, fente faciale

Résumé :

Le syndrome de Bohring-Opitz (BOS), secondaire à des mutations perte de fonction dans le gène *ASXL1*, est un syndrome polymalformatif caractérisé par une dysmorphie faciale et posture caractéristiques, un retard de croissance pré et postnatal, un déficit intellectuel ainsi que des atteintes moins fréquentes incluant une possible fente labio et/ou palatine.

Nous rapportons une patiente, 1^{ère} enfant d'un couple non apparenté, sans antécédents familiaux. La grossesse a été marquée par la découverte d'une fente labio-palatine (FLP) bilatérale sur l'échographie de 24 SA. Elle est née à 37SA avec les paramètres suivants : T : 46 cm, P : 2.680 kg, PC : 32.5 cm et le diagnostic d'une fente faciale a alors été porté. Ainsi, outre la confirmation de la FLP bilatérale, il a été noté à droite une ablépharie partielle se prolongeant au niveau du 1/3 externe par une infiltration cutanée linéaire s'orientant verticalement via la région temporale vers le scalp, et à gauche une interruption de la paupière supérieure associée à des sourcils arqués et irréguliers, et au même type de lésion cutanée qu'à droite; au niveau du scalp, il était noté 2 excroissances cutanées temporales asymétriques et aplasie unilatérale. Une microtie gauche était présente. Au niveau des membres, la patiente présentait à droite, une hypoplasie de la main avec hyperextension des articulations metacarpophalangiennes contrastant avec un flectum des articulations interphalangiennes proximales et distales. Du côté gauche, il existait une hypoplasie du pied, une malformation tarsienne, une hypertrophie graisseuse du dos du pied, et une hypoplasie du IV et V èmes orteils. L'IRM cérébrale, échographie cardiaque et abdominorenale étaient sans particularités. A l'âge de 6 ans, la croissance est normale ainsi que le développement psychomoteur. Différentes asymétries corporelles persistent, plus prononcées au niveau des membres supérieurs.

L'ACPA a mis en évidence, dans environ 30% des cellules issues du sang et de tissu provenant d'une lésion cutanée du scalp, une délétion en mosaïque au sein du gène *ASXL1* - (arr[hg19]20q11.21(31,004,670-31,147,256)x1). Au vue des données de la littérature, la délétion au sein du gène *ASXL1* a été considérée comme causale, et les asymétries constatées dûes à l'état de mosaïque. Du fait de la présentation clinique atypique, la poursuite des investigations moléculaires a été discutée : il n'a pas été mis en évidence par séquençage en profondeur, sur tissu atteint, de mutation au sein des gènes *KRAS* et *FGFR1* ; un séquençage haut débit d'exome est en cours.

x28072 : GenIDA, une base de données participative internationale permettant de mieux connaître l'histoire naturelle et les comorbidités des formes génétiques de troubles neurodéveloppementaux

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Jean-Louis Mandel (1, 2), Pauline Burger (1), Axelle Strehle (1), Florent Colin (1), Timothée Mazzucotelli (1), Nicole Collot (1), Sarah Baer (3), Benjamin Durand (3), Amélie Piton (4, 5), Romain Coutelle (6), Elise Schaefer (3), Pierre Parrend (7, 8), Laurence Faivre Olivier (9, 10), Karine Jobard Garou (11), David Geneviève (12), Valentin Ruault (12), Delphine Martin (13), Roseline Caumes (14), Thomas Smol (15), Jamal Ghomid (14), Françoise Ropert Conquer (16), Joost Kummeling (17), Charlotte Ockeloen (17), Tjitske Kleefstra (17), David Koolen (17)

1. GenIDA, IGBMC - Dept of Neurogenetics and Translational Medicine, Université de Strasbourg, Illkirch, France
2. Institute for Advanced Studies of the University of Strasbourg (USIAS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Service de génétique médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
4. IGBMC - Dept of Neurogenetics and Translational Medicine, Université de Strasbourg, Illkirch, France
5. Unité de Génétique Moléculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
6. INSERM U-1114, Clinique Psychiatrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
7. Icube, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
8. ECAM Strasbourg-Europe, ECAM Strasbourg-Europe, Schiltigheim, France
9. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon, Dijon, France
10. Inserm UMR1231 GAD, Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne, Dijon, France
11. Association White Sutton France , <http://whitesuttonfrance.wixsite.com/accueil>, Dijon, France
12. Université de Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, CLAD Sud Languedoc-Roussillon, INSERM, Montpellier, France
13. Association Xtraordinaire, commission DDX3X , http://www.xtraordinaire.org/?page=rubrique2/maladies&maladies_id2=ddx3x, Ecully, France
14. Clinique de Génétique, CHU Lille, Lille, France
15. Institut de Génétique Médicale, CHU Lille, Lille, France
16. Association MED13L Syndrome , <http://www.med13lsyndrome.eu/>, Nantes, France
17. Department of Human Genetics, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Pays-Bas

Mots clefs : Déficience intellectuelle, recherche participative, Syndrome de Kleefstra, Syndrome de Koolen-de Vries, Syndrome de KBG, Syndrome de White Sutton/POGZ, Syndrome de Wiedemann Steiner/KMT2A, MED13L, DDX3X, DYRK1A

Résumé :

GenIDA est un projet de recherche international en ligne initié dans le but de mieux caractériser les manifestations cliniques et l'histoire naturelle des formes génétiques de déficience intellectuelle avec ou sans autisme et/ou épilepsie. Les informations cliniques rapportées et mises à jour par la famille de la personne atteinte à l'aide d'un questionnaire structuré, sont analysées afin d'identifier de nouvelles informations médicalement significatives pour les familles et les professionnels concernés par une condition donnée. Le questionnaire actuel se compose de 41 questions à choix multiples explorant les paramètres physiques, les aspects cognitifs et comportementaux, la présence ou l'absence de troubles neurologiques ou de problèmes affectant les grandes fonctions physiologiques (cardiaques, respiratoires, rénales, etc.). Cinq questions ouvertes explorent la perception par les familles des manifestations qui affectent le plus la santé et la qualité de vie de leur proche, les effets indésirables des traitements, etc. Actuellement, le questionnaire est disponible en 7 langues et a été rempli pour 1307 patients, les principales cohortes étant les syndromes de Koolen-de Vries/KdVS (n=242), Kleefstra (169) et KBG (43). Cela a permis d'identifier des problèmes respiratoires dans le KdVS non signalés auparavant, et des différences dans les manifestations comportementales entre les 3 syndromes. D'autres cohortes ont connu une croissance significative au cours de l'année écoulée (DDX3X : 43 ; MED13L : 41 ; DYRK1A : 20 ; Syndrome de Wiedemann Steiner/KMT2A : 18 ; Syndrome de White Sutton/POGZ : 16 ; voir les posters respectifs pour ces cohortes par Ruault et al-DDX3X, par Caumes et al-MED13L, Durand et al-DYRK1A/KMT2A et Faivre et al-POGZ). La comparaison des aspects liés au sommeil et à l'épilepsie pour ces pathologies révèle des différences majeures. Par exemple, pour POGZ, les troubles du sommeil semblent beaucoup plus fréquents que l'épilepsie. Pour le KdVS, l'épilepsie qui touche près de 50 % des patients est beaucoup plus préoccupante que les problèmes de sommeil. Les données ainsi collectées valident l'intérêt de notre démarche participative : par leur implication directe, les familles peuvent révéler des aspects de la pathologie jusqu'alors sous-estimés.

x28078 : DIAGHO, portail d'interprétation de données génomiques

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Christine Rousseau (1), Julien Lebunetel (2), Anne-Sophie Denommé-Pichon (3), Marie Lamballais (4), Manuel Lebeurrier (2), Séverine Audebert (5), Céline Bris (6, 7), Céline Brulard (8, 9), Wilfrid Carré (10), Guillaume Collet (10), Benjamin Cogné (11, 12), Florent Denoual (10), Christèle Dubourg (10, 13), Mélanie Fradin (14), Bertrand Isidor (11, 12), Médéric Jeanne (8, 9), Sébastien Kurý (11, 12), Benjamin Navet (3, 7), Vincent Procaccio (3, 7), Sacha Schutz (5, 15), Kévin Uguen (5, 15), Marie-Laure Vuillaume Winter (8, 9), Alban Ziegler (3, 7), Patrick Vourc'h (16, 17), Stéphane Béziau (11, 12), Dominique Bonneau (3, 7), Sylvie Odent (13, 14), Marie de Tayrac (10, 13)

1. GCS HUGO équipe DIAGHO, Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
2. GCS HUGO équipe DIAGHO, Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes, Rennes, France
3. Département de Biochimie et Génétique, CHU d'Angers, Angers, France
4. GCS HUGO équipe DIAGHO, Département de Biochimie et Génétique, CHU d'Angers, Angers, France
5. Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHRU de Brest, Brest, France
6. Service de Génétique, CHU d'Angers, Angers, France
7. Unité Mixte de Recherche MITOVASC, CNRS 6015/INSERM 1083, Université d'Angers, Angers, France
8. UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France
9. Service de Génétique, CHRU de Tours, Tours, France
10. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes, Rennes, France
11. Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
12. CNRS, INSERM, L'Institut du Thorax, Université de Nantes, Nantes, France
13. CNRS, Institut de génétique et développement, Université de Rennes 1- UMR 6290, Rennes, France
14. Département de génétique clinique, Centre de Référence Maladies Rares Anomalies du Développement, CHU de Rennes, Rennes, France
15. Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, Université de Brest, Brest, France
16. Service de Biochimie et de Biologie Moléculaire, CHRU de Tours, Tours, France
17. INSERM UMR 930, Université François-Rabelais de Tours, Tours, France

Mots clefs : séquençage haut débit, exome, génome, bioinformatique, logiciel, interprétation de variations

Résumé :

Dans le contexte de l'essor du séquençage haut débit dans le cadre du diagnostic, le groupe de coopération sanitaire les Hôpitaux Universitaires du Grand Ouest et le réseau de génétique de l'Ouest GEM-Excell ont décidé en 2019 de porter le projet DIAGHO (Diagnostic des vAriants Génétiques HugO), un portail d'interprétation de données de génome, d'exome et de panels de gènes, avec pour objectif à terme l'intégration de données multi-omiques. Le projet est développé pour structurer les échanges entre généticiens cliniciens, biologistes et bioinformaticiens impliqués dans le diagnostic moléculaire des maladies génétiques.

Le Plan France Médecine Génomique 2025 prévoit d'analyser près de 20000 génomes par an. Toutefois, il ne répond pas aux besoins des patients porteurs de pathologies qui ne font pas partie des pré-indications, ni à ceux dont les données sont générées localement par les centres ou dans le cadre de projets de recherche translationnelle et ne permet pas la réanalyse régulière des données de séquençage. DIAGHO a pour but de répondre à ces besoins, de mutualiser les forces pour faciliter la mise en place d'un diagnostic innovant pour les patients atteints de maladies génétiques, d'homogénéiser les pratiques, les interprétations et les outils entre généticiens, et de faciliter le partage des expertises.

DIAGHO est un projet open-source profondément collaboratif qui s'appuie sur des outils existants tels que REGOVAR, précédemment financé par le GIRC GO, et ceux développés par les deux plateformes nationales SeqOIA et AURAGEN.

Le portail est un ensemble d'applications web permettant le traitement de données génétiques, depuis le fichier de variations (format VCF), jusqu'à la génération de rapports illustrés et de comptes-rendus d'analyse. Il permet l'annotation, le filtrage, la priorisation et la visualisation des variations, à l'échelle d'un patient, d'un projet ou d'une cohorte et s'interface avec de nombreux outils (UCSC, OMIM, HPO, PubMed, VarSome, Decipher, Mutalyzer...), facilitant l'interprétation des données. Il permet une utilisation des données aussi bien dans le cadre du diagnostic (norme ISO 15189) que de la recherche. Son architecture modulaire et extensible permet l'intégration de nouvelles fonctionnalités. Son interface graphique rapide et intuitive est conçue pour permettre l'analyse des données par des généticiens n'ayant pas de compétence spécifique en bioinformatique.

DIAGHO est architecturé pour supporter l'analyse de génomes en routine et permettre la fouille de données via son API. Des échanges anonymisés de certaines informations sont possibles entre les différents centres, notamment pour le partage de données dans le cadre de collaborations, mais également pour faciliter les demandes d'avis auprès de centres de références et de compétences. DIAGHO est en cours de développement et devrait être disponible courant 2022.

Informations disponibles à l'adresse <http://www.chu-hugo.fr/accueil/projets/genomique/>.

x28080 : Intérêt de la sur-spécialisation par rapport à l'approche classique pour l'interprétation de la pathogénicité des variants génétiques : leçons issues de l'étude du gène GLA

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Dominique GERMAIN (1, 2), Thierry LEVADE (3, 4), Eric HACHULLA (5), Bertrand KNEBELMANN (6), Didier LACOMBE (7), Vanessa LEGUY-SEGUIN (8), Karine NGUYEN (9), Esther NOEL (10), Jean-Pierre RABES (11, 12)

1. Génétique Médicale, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Paris, France
2. Génétique Médicale, GH APHP Université Paris Saclay, Garches, France
3. INSERM UMR1037, Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse (CRCT) et Université Paul Sabatier, Toulouse, France
4. Laboratoire de Biochimie Clinique Centre de Référence des Maladies Métaboliques Héréditaires, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France
5. Département de médecine interne et d'immunologie clinique, Hôpital Claude Huriez, Université de Lille, Lille, France
6. Service de néphrologie-dialyse, Hôpital Necker Enfants Malades, Université de Paris, Paris, France
7. Génétique Médicale, CHU de Bordeaux, INSERM U1211, Université de Bordeaux, Bordeaux, France
8. Département de médecine interne et d'immunologie clinique, Hôpital François Mitterrand CHU de Dijon, Dijon, France
9. Génétique Médicale, APHM Hôpital d'enfants de la Timone, Marseille, France
10. Département de médecine interne, Hôpital universitaire de Strasbourg, Strasbourg, France
11. Service de Biochimie et Génétique Moléculaire, Hôpital Universitaire Ambroise Paré, Université Paris-Saclay, Boulogne-Billancourt, France
12. UFR Simone Veil-Santé, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Montigny-le-Bretonneux, France

Mots clefs : Variants génétiques, pathogénicité, interprétation, sur-spécialisation, maladie de Fabry

Résumé :

La maladie de Fabry (MF, OMIM #301500) est une maladie génétique rare, de transmission liée au chromosome X, due à des variants pathogènes du gène *GLA*. Le phénotype varie en fonction du variant allélique, de l'âge et du sexe des patients, de biomarqueurs et, pour les femmes hétérozygotes, de l'épigénétique (profil d'inactivation du chromosome X). Plus de 1000 variants du gène *GLA* ont été identifiés, dont un nombre significatif à travers des protocoles de dépistage chez les nouveaux-nés ou dans des populations adultes à haut risque (patients dialysés, transplantés, porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique ou d'un AVC avant 50 ans ...) susceptibles de révéler d'avantage de variants de signification inconnue (VUS) ou non pathogènes. Associé à la non-spécificité de certains symptômes de la maladie, ceci complexifie l'interprétation de la pathogénicité ou bénignité des variants de *GLA*. En génétique médicale, l'approche traditionnelle pour interpréter la pathogénicité d'un variant allélique est basée sur une combinatoire intégrant les fréquences alléliques, les bases de données génomiques (e.g., GnomAD), les bases de données cliniques "généralistes" (ClinVar, LOVD ...) et spécifiques de la maladie génétique suspectée et des outils de prédiction *in silico*. Dans ce travail, un panel de spécialistes français s'est réuni pour évaluer si une sur-spécialisation permettait d'optimiser l'interprétation de la pathogénicité des variants par rapport à l'approche traditionnelle publiée par l'*American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) (Richards *et al* 2015). Des variants de signification inconnue (VUS) du gène *GLA*, débattus depuis plusieurs années dans la littérature (p.Ser126Gly, p.Ala143Thr, p.Asp313Tyr), furent ré-analysés à travers l'étude rigoureuse de dossiers de patients suivis par les auteurs et les données confrontées à l'expertise du centre de référence de la maladie de Fabry. Le même type d'analyse fut effectué pour des variants du gène *GLA* vraisemblablement pathogènes mais associés à des spécificités biologiques ou cliniques inhabituelles. La contribution de généticiens et cliniciens ayant une grande expertise et spécialisés dans l'étude de la maladie de Fabry et/ou du gène *GLA*, améliore de façon significative l'interprétation de la pathogénicité des variants. Nos données suggèrent que la connaissance détaillée d'une maladie génétique, de sa biologie, des fréquences alléliques des variants, de ses bases de données spécifiques et de la littérature apporte à travers des confrontations clinico-moléculaires rigoureuses une contribution additionnelle et souvent supérieure à l'interprétation de la pathogénicité des variants issue de l'approche traditionnelle.

x28083 : Caractérisation de deux nouveaux pseudo-exons du gène APC responsables de formes typiques de Polypose Adénomateuse Familiale**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Stéphanie Baert-Desurmont (1), Edwige Kasper (1), Gwendoline Lienard (2), Stéphanie Vasseur (2), Angela Babin (3), Virginie Bubien (3), Michel Longy (3), Julie Tinat (4), Claude Houdayer (1)

1. Département de Génétique et Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, FHU Génomique G4, CHU de Rouen, Rouen, France
2. Département de Génétique, CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, FHU Génomique G4, CHU de Rouen, Rouen, France
3. Unité d'Oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux, France
4. Génétique Médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : prédisposition héréditaire au cancer, APC, Polypose adénomateuse familiale, pseudo-exon, héritabilité manquante**Résumé :**

Les variations constitutionnelles du gène *APC* sont responsables de la polypose adénomateuse familiale (PAF) de transmission autosomique dominante, caractérisée dans sa forme typique par la survenue dès l'adolescence de centaines d'adénomes sur l'ensemble du colon et du rectum. La pénétrance de cette pathologie au cours de la vie est complète avec un risque de cancer colorectal de 100 %, soulignant l'importance de la détection précoce des individus à risque, de leur surveillance et du conseil génétique. Le rendement diagnostique de l'analyse moléculaire du gène *APC* est estimé à 85 % pour les cas de PAF classiques. Des variations pathogènes d'autres gènes de polypose adénomateuse comme le gène *MUTYH* (de transmission récessive) ou des gènes des polymérases *POLE*, *POLD1* plus rarement impliqués, permettent d'atteindre environ 90 % de rendement avec le panel de gènes digestifs recommandé par le Groupe Génétique et Cancer. Il est légitime de penser que ces analyses moléculaires focalisées sur les régions codantes ne permettent pas l'identification d'anomalies génomiques cryptiques. Nous rapportons deux cas de PAF élucidés par l'analyse des variations introniques profondes du gène *APC* sélectionnées sur leur prédiction d'effet sur l'épissage par l'algorithme SPiP. La famille A correspond à une famille de PAF classique de transmission dominante touchant 7 individus dans la branche paternelle du cas index qui a présenté à 29 ans une polypose adénomateuse nécessitant une colectomie subtotale. Le cas index de la famille B a présenté une polypose adénomateuse profuse à l'âge de 54 ans avec un adénocarcinome du colon gauche et un adénome surrénalien. Dans cette famille la transmission dominante est probable car le père est décédé d'un cancer du colon à 58 ans. L'analyse de notre panel NGS digestif, explorant exons et introns, a révélé la présence de variations introniques profondes du gène *APC* conduisant à la création de pseudo-exons, validés par l'étude de l'ARN. Dans ces 2 cas, les variations (c.933+809T>G et c.933+829A>G) créent un nouveau site donneur d'épissage, entraînant respectivement l'insertion de séquences introniques de 53 et 73 nucléotides entre 2 exons du transcrit. L'absence de ces variations en populations contrôles (gnomAD) et la production de transcrits aberrants hors phase ont permis de considérer ces variations comme probablement pathogènes (de classe 4), désormais utilisables au titre du conseil génétique dans ces familles. Enfin, la recherche de l'héritabilité manquante des prédispositions au cancer explorées par le séquençage d'exomes n'a pas identifié de nouveaux gènes majeurs de prédisposition, notamment dans la PAF. En revanche, 5 autres pseudo-exons du gène *APC* ont été rapportés dans la littérature, soulignant l'intérêt d'optimiser le diagnostic moléculaire à la recherche d'anomalies cryptiques dans les gènes Mendéliens connus par l'analyse « orientée » des régions introniques profondes et/ou l'analyse combinée ADN/ARN en systématique.

x28086 : Suivi des personnes prédisposées héréditairement au cancer pendant la crise sanitaire de Covid-19 : retour d'expérience du dispositif Aquitaine/Limousin CaPLA**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Veronique BOUSSER (1), Valerie DUMORA (1), Julie TINAT (2), Laurence VENAT (3), Emmanuelle SIMONET (4), Amelie PAUTE (5), Françoise MALLEMOUCHE-BOQUIEN (5), Angela BABIN (6), Eglantine JOLLY (6), Anaïs DUPRE (6), Virginie DORIAN (2), Alice DENISE (4), Cécile GAUDEBOUT (5), Anika BENSEN (6), Virginie BUBIEN (6)

1. , Réseau de cancérologie Onco-Nouvelle-Aquitaine, Bordeaux, France
2. Génétique, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
3. Oncologie, CHU Limoges, Limoges, France
4. Oncogénétique, CH Cote Basque, Bayonne, France
5. Oncogénétique, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux, France
6. Oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux, France

Mots clefs : Dispositif de suivi, CaPLA, Crise sanitaire, Covid-19**Résumé :**

Introduction. Le dispositif CaPLA de suivi des personnes prédisposées héréditairement au cancer en Aquitaine et Limousin est ouvert depuis avril 2016. Début 2020, la crise sanitaire liée au Covid-19 a modifié les pratiques de soins habituelles. La fermeture de centres d'exams, la modification des recommandations de dépistage ou la peur des patients de consulter sont autant de facteurs qui ont pu influencer le suivi des personnes incluses dans CaPLA. L'objectif était d'évaluer la réalisation du suivi de ces personnes dans le contexte de pandémie de Covid-19.

Méthode. Sont incluses dans CaPLA les personnes porteuses d'un syndrome sein-ovaire ou d'un syndrome digestif (syndrome de Lynch, polyposes), avec ou sans mutation, en l'absence de cancer évolutif de mauvais pronostic, dont le dossier a été présenté en RCP d'oncogénétique. Les personnes sont incluses lors de la consultation d'oncogénétique, bénéficient d'un Programme de Suivi Personnalisé établi en RCP d'oncogénétique et sont suivies par leurs médecins référents, relancés par la cellule de coordination (Onco-Nouvelle-Aquitaine) qui centralise les comptes rendus d'exams de suivi. La réalisation des exams complémentaires de suivi a été comparée entre 2019 et 2020, selon la date où il était prévu qu'ils soient réalisés, quel que soit le délai de réalisation. Il s'agissait pour les personnes porteuses d'un syndrome sein-ovaire, des mammographies et IRM mammaires, et pour les personnes porteuses d'un syndrome digestif, des coloscopies et endoscopies digestives hautes. Cette analyse a porté sur les données extraites au 30/06/2021.

Résultats. En 2019, 166 personnes porteuses d'un syndrome sein-ovaire et 73 personnes porteuses d'un syndrome digestif ont été incluses quant en 2020 il s'agissait respectivement de 104 et 40 personnes. En 2019 et 2020, sur respectivement 213 et 256 personnes porteuses d'un syndrome sein-ovaire concernées par une mammographie de suivi, 168 (79 %) et 163 (64 %) l'ont réalisée et sur respectivement 194 et 228 personnes concernées par une IRM mammaire de suivi, 155 (80 %) et 151 (66 %) l'ont réalisée. En 2019 et 2020, sur respectivement 77 et 88 personnes porteuses d'un syndrome digestif concernées par une coloscopie de suivi, 47 (61 %) et 26 (30 %) l'ont réalisée et sur respectivement 59 et 61 personnes concernées par une endoscopie digestive haute de suivi, 37 (63 %) et 23 (38 %) l'ont réalisée.

Conclusion. En 2020, le dispositif CaPLA a continué à inclure, mais moins qu'en 2019. En 2020, il a été observé une diminution de la réalisation des mammographies et IRM mammaires de suivi des personnes porteuses d'un syndrome sein-ovaire et une diminution des endoscopies digestives de suivi des personnes porteuses d'un syndrome digestif. Ce constat reste à consolider compte tenu des délais habituels de

réception et traitement des comptes rendus (90^{ème} percentile de 8 mois pour les examens sénologiques et de 9 mois pour les endoscopies digestives).

x28089 : Données secondaires obtenues à partir du séquençage d'exome/génome : deux études nationales pour discuter de la balance risque-bénéfice en vue d'une mise en œuvre en France.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Laurence Faivre (1), Françoise Robert-Houdayer (2), Bénédicte Gérard (3), Aline Chassagne (4), Aurore Pélissier (5), Dominique Salvi (5), Marie-Laure Asensio (6), Stéphanie Staraci (7), Amandine Cadenes (2), Gaetan Lesca (2), Boris Keren (2), Myrtille Spentchian (2), Elodie Gautier (8), Amandine Baurand (9), Caroline Sawka (9), Geoffrey Bertolone (9), Christel Thauvin-Robinet (1), Christophe Philippe (8), Delphine Heron (10), Damien Sanlaville (2), Christine Peyron (5), Marcela Gargiulo (11), Catherine Lejeune (12), Hélène Dollfus (3), Christine Binquet (12)

1. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, CHU Dijon, Dijon, France
2. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Sud Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
3. Laboratoire de Biologie Moléculaire, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
4. Laboratoire de Sociologie et d'Anthropologie (LaSA, EA3189), Université de Bourgogne, Franche-Comté, Besançon, France
5. Laboratoire d'Économie de Dijon (LEDI), EA7467, Université de Bourgogne, Franche-Comté, Dijon, France
6. INSERM CIC-EC 1432, Dijon University Hospital, Dijon, France
7. Centre de Référence pour les Maladies Cardiaques Héritaires, GH APHP, Paris, France
8. FHU TRANSLAD et équipe GAD INSERM UMR 1231, Université de Bourgogne, Franche-Comté, Dijon, France
9. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Est, CHU Dijon, Dijon, France
10. Centre de Référence Déficience Intellectuelle, La Pitié Salpêtrière, APHP, Paris, France
11. EA 4056 PCPP, Institut de Psychologie, Université de Paris, Paris, France
12. CIC, Inserm 1431, CHRU Besançon, Besançon, France

Mots clefs : Données secondaires, bénéfice-risque, France, SHD

Résumé :

Avec le développement du séquençage de nouvelle génération, des informations additionnelles (données incidentes ou données secondaires (DS)) peuvent devenir disponibles. Ces informations, sans rapport avec les symptômes qui ont justifié la prescription du test, peuvent présenter un intérêt potentiel pour les patients/familles, mais aussi une préoccupation supplémentaire. Certaines sociétés savantes étrangères recommandent de proposer au patient une analyse systématique d'une liste préétablie de gènes dits "actionnables", tandis que d'autres ne recommandent pas cette analyse en l'absence d'arguments clairs sur le rapport bénéfice-risque. Les études de recherche sont encouragées. Deux études françaises complémentaires ont été proposées.

FIND (330 patients, 3 centres, séquençage de l'exome, anomalies du développement) analyse les bénéfices médicaux, les enjeux économiques et psychologiques du rendu de résultats de DS (groupe 1 maladies actionnables à révélation tardives et accessibles à un traitement ou une prévention ; groupe 2 conseil génétique ; groupe 3 pharmacogénétique). Les informations sur les DS ont été données aux participants après une consultation dédiée avec un conseiller en génétique. Des entretiens individuels semi-structurés ont été menés auprès des parents de patients ayant une DS juste après les résultats, et à 6 et 12 mois. 80% des parents ont accepté la recherche de DS chez leur enfant, et nous avons montré une influence du discours médical sur les choix des parents. Tous les résultats de DS ont été rendus aux parents, et les entretiens de suivi jusqu'à un an n'ont pas montré de regrets, même si cela n'a pas été sans impact psychologique dans le groupe 1. Avec le temps, certains participants ont oublié les résultats de DS, surtout dans les groupes 2 et 3, et parfois, il y a eu confusion avec les données primaires.

Le DEFIDIAG-DS (1200 patients, séquençage du génome) permettra l'accès aux DS selon la liste de l'ACMG, non pas aux cas index avec DI, mais à leurs parents. Des données quantitatives, un questionnaire de changement d'opinion/refus, des entretiens semi-directifs en cas de DS sont proposés au moment des résultats et à un an. Cette étude est déployée dans 12 centres au lieu de 3, ce qui permettra d'approfondir l'impact des discours médicaux, et des décisions des parents lorsqu'il s'agit de leur propre santé, plutôt que celle de leur enfant.

Les résultats des deux études permettront d'accroître les connaissances sur la perception et l'impact des DS, et donneront des pistes en matière d'information, d'annonce et de prise en charge.

Pièce jointe : Abstract données secondaires_Laurence Faivre.pdf

x28091 : Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorder type 1 caused by homozygous variant in PTH1R gene presenting as pseudohypoparathyroidism type 1b: about a second case

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Tanguy Demaret (1), Gwenaëlle Sana (2), Joachim Docquir (2), Frédéric Bertin (3), Christophe Ide (3), Valérie Benoit (1), Isabelle Maystadt (1)

1. Centre de Génétique Humaine, Institut de Pathologie et Génétique, Charleroi, Belgique

2. Service de Pédiatrie, Grand Hôpital de Charleroi (GHdC), Charleroi, Belgique

3. Service de Radiologie, Grand Hôpital de Charleroi (GHdC), Charleroi, Belgique

Mots clefs : Arnold-Chiari type 1 malformation, febrile seizure, primary failure of tooth eruption, Blomstrand chondrodysplasia, Eiken syndrome

Résumé :

PTH elevation, hypocalcemia, and hyperphosphatemia are common features to pseudohypoparathyroidisms (PHP). In 2016, the term inactivating PTH/PTHrP signalling disorders (iPPSD) was suggested to classify PHP, based on their molecular defect. iPPSD1 encompasses 5 phenotypes caused by *PTH1R* pathogenic variants: (1) Blomstrand chondrodysplasia (BCD), a lethal hydrops fetalis with increased bone density, (2) Eiken syndrome (ES), associating delayed ossification, Arnold-Chiari type 1 malformation (CM1), short stature and normal calcium and PTH levels, (3) isolated primary failure of tooth eruption (PFTE), (4) Jansen metaphyseal chondrodysplasia, consisting of severe short stature with osteopenia and deafness, and (5) isolated PHP type 1b, reported in only one adult patient with partial seizures and intracranial calcifications. Herein, we describe a 10 month-old child presenting features associated with various phenotypes of iPPSD1. He presented 3 episodes of acute, febrile and non-febrile, axial and peripheral hypertonia along with loss of consciousness. All episodes resolved spontaneously. During follow-up, he exhibited delayed teeth eruption and multiple agenesis of primary teeth. Clinical examination showed mild facial dysmorphic features (arched eyebrows, wide nasal bridge with telecanthus, bulbous nose and mild retrognathia) but no typical signs of Albright hereditary osteodystrophy. The biological work-up highlighted severe hypocalcemia, hyperphosphatemia and elevated PTH levels leading to PHP diagnosis. Brain magnetic resonance imaging showed CM1 and hands X-rays underlined delayed bone age, osteopenia, short metacarpal bones, and absence of the medial phalange ossification. Comparative genomic hybridization array and epilepsy targeted gene panel detected no pathological copy number variation nor pathogenic variant, respectively. Sanger sequencing and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification of the *GNAS* gene revealed no pathogenic variant, large deletion nor abnormal methylation pattern. Trio-based whole exome sequencing unveiled an homozygous substitution c.723C>G p.(Asp241Glu) in the *PTH1R* gene which was confirmed by Sanger sequencing. Both parents carried the substitution in heterozygous state. The variant was not found in large databases (gnomAD, ESP, ClinVar). It affects a highly-conserved residue in the extra-cellular loop between the second and the third transmembrane domain of the g-protein-coupled receptor. The vast majority of bioinformatic tools (10/12) recognizes the variation as deleterious. Under treatment with calcium carbonate and alfacalcidol, calcemia and phosphoremia improved and there was no recurrence of hypertonia acute episode. Based on this second report of PHP in a patient carrying an homozygous *PTH1R* variant, we propose that the iPPSD1 phenotypes form a clinical spectrum with overlapping features between BCD, ES, PFTE and PHP.

Pièce jointe : 20210928 Abstract (3000 chracters).docx

x28095 : Création d'un consortium international pour traiter le syndrome de Kosaki

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Maxime Luu (1), Alison Foster (2), Cristina Aguirre Rodriguez (3), Hanna Westergren (4), Unai Hernandez Dorronsoro (5), Itziar Martinez Soroa (6), Derek Lim (2), Sarah Thompson (2), Ann Nordgren (7), Sara Bluefeather (8), Elise Schaefer (9), Kenjiro Kosaki (10), Agnès Maurer (1), Marc Bardou (1), Pierre Vabres (11), Jean-Emmanuel Kurtz (12), Laurence Faivre (13)

1. Centre d'Investigation Clinique - Module plurithématique, CHU Dijon, Dijon, France
2. West Midlands Regional Genetics Service, Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust, Birmingham, Royaume-Uni
3. Internal Medicine Department, Donostia University Hospital, San Sebastian, Espagne
4. Neuropaediatric department, Astrid Lindgren's Children's and Youth's Hospital, Stockholm, Suède
5. Pediatrics Department, Donostia University Hospital, Donostia-San Sebastian, Espagne
6. Ophthalmology Department, Donostia University Hospital, Donostia-San Sebastian, Espagne
7. Department of Molecular Medicine, Karolinska University Hospital, Stockholm, Suède
8. Paediatrics, Hervey Bay & Maryborough Hospital, Queensland, Australie
9. Institut Médical de Génétique d'Alsace, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
10. Center for Medical Genetics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japon
11. Equipe GAD EA4271, Université de Bourgogne Franche Comté, Dijon, France
12. Department of medico-surgical oncology and hematology, Strasbourg Cancer Institute ICANS, INSERM U4113, Strasbourg, France
13. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Kosaki, Imatinib, sécurité, efficacité, consortium

Résumé :

Contexte : Le syndrome de Kosaki (KOGS) est un syndrome ultrarare caractérisé par des traits morphologiques caractéristiques, une grande taille, des signes squelettiques, une peau fine hyperélastique et des anomalies à l'IRM cérébrale. Des complications vasculaires et neurologiques peuvent survenir. Ce syndrome est secondaire à des variants gains de fonction hétérozygotes du gène *PDGFRB*, également responsables du syndrome de Penttinen et de la myofibromatose infantile. L'imatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant PDGFR, qui est largement prescrit dans le traitement de la leucémie myélogène chronique ainsi que dans les GIST, avec un profil de toxicité bien connu. A ce jour, 5 patients atteints de myofibromatose ou du syndrome de Penttinen ont été traités par Imatinib avec des résultats encourageants en termes de sécurité et d'efficacité.

Matériel et méthodes : La création d'un consortium international et pluridisciplinaire pour le traitement du KOGS a été proposée à 6 équipes internationales qui ont été mises en contact après la publication de l'article (Foster et al., 2020), soit par contact entre médecins, soit par l'intermédiaire des familles.

Résultats : Le consortium souhaite utiliser un protocole commun et mettre en place des réunions de suivi pour optimiser le partage des connaissances autour de l'efficacité et de la tolérance de l'imatinib dans le KOGS, mais aussi des questions administratives/éthiques. Compte tenu de l'hétérogénéité clinique du syndrome, certains critères d'évaluation de l'efficacité doivent être personnalisés. A ce jour, deux patients ont débuté un traitement. Le premier patient français, âgé de 55 ans, a été traité par des doses progressivement croissantes d'imatinib pendant 9 mois et rapporte déjà une certaine amélioration de sa qualité de vie, sans effet indésirable. Le deuxième patient espagnol, présente pour principale complication une opacité cornéenne récidivante malgré une chirurgie réalisée 3 ans auparavant. L'équipe a commencé un traitement par Imatinib depuis 6 mois dans le but de prévenir une éventuelle récidive après une nouvelle chirurgie de la cornée réalisée récemment. La tolérance du traitement est bonne à ce jour.

Conclusion : Le consortium recherche des équipes intéressées à rejoindre cette initiative internationale afin d'améliorer l'expertise collective au profit des patients.

Pièce jointe : Abstract consortium Kosaki_Laurence Faivre.pdf

x28096 : Transcrits chimères issus d'éléments répétés LINE-1 (LCT) : étendue de leur expression à l'échelle du génome et mécanisme de régulation transcriptionnelle dans le cerveau normal et les gliomes**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Marie Elisa PINSON (1), Franck COURT (2), Bruno PEREIRA (3), Pierre-Olivier GUICHET (4), Emmanuel CHAUTARD (5), Lucie KARAYAN-TAPON (4), Pierre VERRELLE (6), Catherine VAURS-BARRIERE (1)

1. iGReD UMR INSERM1103 CNRS6293, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France
2. iGReD, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France
3. DRCI, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
4. LNEC, Université de Poitiers, Poitiers, France
5. Service de Pathologie, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France
6. Département de Radiothérapie, Institut Curie, Paris, France

Mots clefs : LINE-1 promoteur antisens, RNA-seq, LINE-1 transcrit chimère, échelle génomique, CLIFinder**Résumé :**

Les éléments transposables LINE-1 (L1), avec plus de 500 000 copies, représentent 17% du génome humain. En cancérologie, l'implication de ces rétroéléments reste énigmatique. Des événements de néo-transpositions somatiques, responsables de la perte de fonction d'un allèle de gènes gatekeepers tel que *APC*, ont été rapportés mais restent rares ; notamment dû au faible nombre de copies d'éléments L1 encore rétrocompétents (env 10). Par ailleurs, il semblerait que les rétrotransposons L1 puissent affecter le profil transcriptionnel de leurs séquences adjacentes *via* la présence d'un promoteur antisens. En effet, dans le génome humain plusieurs milliers de copies d'éléments L1 (les plus récents du point de vue évolutif) possèdent, en plus de leur promoteur sens, un promoteur antisens (ASP). Ces ASP peuvent être à l'origine de transcrits chimères L1 (LCT) composés de la séquence 5'UTR du L1 en antisens suivie par la séquence génomique unique adjacente à l'extrémité 5' de l'élément. Les ASP d'éléments L1 se positionnent donc comme autant de promoteurs alternatifs dans le génome humain pouvant perturber l'expression de séquences à proximité telles que l'oncogène *c-MET* ou le gène suppresseur de tumeur *TFPI2*. Malgré ces preuves de concept, les mécanismes régulant l'activité des ASP de L1 et le profil d'expression des LCT au niveau de l'ensemble du génome dans un tissu donné en conditions normales vs tumorales restent sous-évalués.

Grâce à l'utilisation d'un logiciel dédié CLIFinder, l'analyse des données de séquençage haut débit d'ARN totaux (RNA-seq RiboZero) a montré que 17% des L1 récents (1509/8744 L1 des sous familles L1PA1 à L1PA7) produisent des LCT dans le tissu cérébral normal et les gliomes agressifs. De façon intéressante, nous avons mis en évidence que l'activité transcriptionnelle d'un ASP est couplée à celle du locus hôte dans lequel il se trouve. En effet, les L1 produisant des LCT sont majoritairement localisés à des loci génomiques transcriptionnellement actifs. De plus, la dérégulation transcriptionnelle observée pour certains LCT dans les gliomes est associée avec un changement similaire du niveau d'expression du locus génomique hôte ; et ce, indépendamment du niveau de méthylation du promoteur de L1.

En conclusion, l'expression de LCT à partir d'ASP de L1 est un événement fréquent impliquant 17% des L1 récents et survenant non seulement dans les gliomes mais aussi dans le tissu cérébral sain. Nos données proposent un modèle dans lequel l'activité transcriptionnelle du locus hôte d'un L1 récent est la principale cause de la production de LCT à partir d'un ASP mais aussi de sa dérégulation en tissu tumoral. Le tissu cérébral normal et les gliomes représentent ici un modèle d'étude pour un phénomène présent dans tous les types tissulaires avec un profil d'expression de LCT dépendant du profil transcriptionnel de chaque tissu. L'implication fonctionnelle de certains LCT, *via* leur dérégulation dans les processus tumoraux, reste à investiguer.

Pièce jointe : Resume SFGH.docx

x28097 : Identification d'une mutation du gène TAF1 chez un patient présentant une déficience intellectuelle associée à des signes systémiques non rapportés dans la littérature : nouveaux symptômes ou association de deux pathologies ?

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Elodie JAVEY (1), Elise SCHAEFER (1), Bénédicte GERARD (2), Natacha KHOURI (3), Claire BANSEPT (4)

1. Génétique, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France
2. Laboratoire de génétique, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France
3. Pédiatrie, Hôpital de Haute-pierre, Strasbourg, France
4. Pédiatrie, GHRMSA, Mulhouse, France

Mots clefs : déficience intellectuelle, TFIID, TAF1, transmission liée à l'X, biais d'inactivation

Résumé :

Le gène *TAF1* (TBP-associated factors 1) est connu pour être impliqué dans le Syndrome de déficience intellectuelle lié à l'X ainsi que dans la Dystonie parkinsonienne liée à l'X. Ce gène code la plus grande unité de TFIID (Transcription factor IID), participant à la formation du complexe de pré-initiation de la transcription des gènes médiée par l'ARN polymérase II.

La littérature rapporte 56 individus masculins issus de 38 familles atteints du Syndrome de déficience intellectuelle lié à *TAF1*. Le tableau clinique comporte principalement une hypotonie, un retard global de développement psychomoteur, une déficience intellectuelle, un trouble du spectre de l'autisme ainsi que des traits dysmorphiques. Il est également rapporté un retard de croissance, une dysphagie oropharyngée, une surdité, des anomalies cérébrales avec troubles neurologiques et microcéphalie, une atteinte squelettique ainsi que la présence d'une fossette sacrée particulière.

Sur le plan moléculaire, les mutations retrouvées sont des variations majoritairement faux-sens.

Il est remarqué par ailleurs de manière constante un biais d'inactivation de l'X chez les femmes conductrices.

Nous rapportons le cas d'un garçon né en 2005 présentant initialement un retard global de développement précoce associé à un trouble du spectre de l'autisme, un retard de croissance staturo-pondérale, et une dysmorphie faciale. L'enquête familiale retrouve la notion d'une déficience intellectuelle chez son demi-frère maternel ainsi que chez un neveu et un cousin du côté maternel, faisant évoquer une liaison à l'X.

A l'âge de 15 ans, l'enfant est hospitalisé dans un contexte de dysphagie avec dénutrition. Le bilan retrouve une hernie hiatale avec œsophagite et sténose peptique nécessitant une alimentation entérale, ainsi qu'une splénomégalie et une pancytopénie avec moelle hypoplasique dont les bilans négatifs laissent suspecter la dénutrition comme origine potentielle.

Par la suite, le jeune garçon développe un état de mal épileptique provoqué par une vascularite carotidienne bilatérale sans étiologie retrouvée.

Après plusieurs analyses génétiques normales, le séquençage d'un panel de 556 gènes impliqués dans les déficiences intellectuelles a mis en évidence une variation considérée comme probablement pathogène c.3677G > A, p.(Arg1226Gln) dans le gène *TAF1* (NM_004606.5), héritée de la mère asymptomatique. L'étude du biais d'inactivation de l'X chez la mère retrouve un biais complet 100/0.

Nous rapportons ici l'observation d'un nouveau patient porteur d'une mutation du gène *TAF1* et présentant en faveur de ce diagnostic une déficience intellectuelle avec trouble du spectre de l'autisme, un retard de croissance, un pli

fessier anormal semblant spécifique ainsi que des éléments dysmorphiques. Cependant, la pancytopénie et la vascularite, symptômes non retrouvés dans l'étude exhaustive de la littérature, posent la question de symptômes encore jamais rapportés liés à *TAF1* ou d'une autre pathologie indépendante.

Pièce jointe : TAF1 et syndrome de déficience intellectuelle liée à X.doc

x28098 : Faible risque de cancer embryonnaire dans le spectre de la surcroissance liée à PIK3CA : impact sur les recommandations de dépistage.**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Laurence Faivre (1), Jean-Charles Crépin (2), Manon Réda (3), Sophie Nambot (4), Virginie Carmignac (2), Caroline Abadie (5), Claire Abasq-Thomas (6), Emmanuelle Bourrat (7), Odile Boute (8), Florence Petit (8), Clémence Vanlerberghe (8), Catherine Vincent-Delorme (8), Anne-Claire Bursztejn (9), Nicolas Chassaing (10), Christine Coubes (11), Lucile Pinson (11), Marjolaine Willems (11), Massimiliano Rossi (12), Patrick Ederly (12), Audrey Putoux (12), Salima El Chehadeh (13), Alice Goldenberg (14), Smail Hadj-Rabia (15), Damien Haye (16), Bertrand Isidor (17), Marie Vincent (17), Marie-Line Jacquemont (18), Maxime Luu (19), Didier Lacombe (20), Fanny Morice-Picard (20), Bruno Leheup (21), Ludovic Martin (22), Annabel Maruani (23), Marie-Agnès Collonge-Rame (24), Juliette Mazereeuw-Hautier (25), Aude Maza (25), Alice Phan (26), Eve Puzenat (27), Renaud Touraine (28), Sandra Whalen (29), Jeanne Amiel (30), Geneviève Baujat (31), Stéphanie Arpin (32), Didier Bessis (33), Christel Thauvin-Robinet (1), Yannis Duffourd (34), Christophe Philippe (35), Martin Chevarin (36), Tristan Mirault (37), Paul Kuentz (36), Pierre Vabres (36)

1. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, CHU Dijon, Dijon, France
2. Equipe INSERM UMR1231, Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne, Franche-Comté, Dijon, France
3. Oncologie, Centre de lutte contre le cancer Georges François Leclerc, Dijon, France
4. Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, CHU Dijon, Dijon, France
5. Département d'Oncologie Médicale, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint Herblain, France
6. Département de Pédiatrie et Génétique Médicale, CHU Brest Morvan, Brest, France
7. Service de Dermatologie, CHU St-Louis Lariboisière, Paris, France
8. Service de Génétique Clinique, CHRU Lille, Lille, France
9. Service de Dermatologie, CHRU Nancy, Nancy, France
10. Service de Génétique Médicale, CHU Toulouse, Toulouse, France
11. Département de Génétique Médicale, Maladies rares et Médecine Personnalisée, CHU Montpellier, Montpellier, France
12. Département de Génétique, Hospices Civiles de Lyon, Lyon, France
13. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
14. Service de Génétique, CHU de Rouen et Centre Normand de Génomique Médicale et Médecine Personnalisée, Rouen, France
15. Service de Dermatologie et Centre de Référence des Maladies Rares Génétiques à Expression Cutanée (MAGEC), Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Institut Imagine, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, France
16. Service de Pédiatrie, CHU Tours, Tours, France
17. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
18. Unité de Génétique Médicale, CHU de la Réunion, Saint-Pierre, France
19. Centre d'Investigation Clinique - Module plurithématique, CHU Dijon, Dijon, France
20. Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
21. Service de Génétique Clinique, CHRU Nancy, Nancy, France
22. Service de Dermatologie, CHU Angers, Angers, France
23. Service de Dermatologie, Unité de Dermatologie Pédiatrique, CHU Tours, Tours, France
24. Oncogénétique, CHU Besancon, Besancon, France
25. Service de Dermatologie, CHU Toulouse, Toulouse, France
26. Service de Dermatologie, CHU Lyon, Lyon, France
27. Service de Dermatologie, CHU Besancon, Besancon, France
28. Service de Génétique Clinique, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, France
29. Unité Fonctionnelle de Génétique Clinique, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France
30. Service de Génétique Clinique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
31. Service de Génétique Médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
32. Service de Génétique Clinique, CHU Tours, Tours, France
33. Département de Dermatologie, CHU Montpellier, Montpellier, France
34. FHU TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
35. FHU TRANSLAD et équipe GAD INSERM UMR 1231, Université de Bourgogne, Franche-Comté, Dijon, France
36. Equipe GAD EA4271, Université de Bourgogne Franche Comté, Dijon, France
37. Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, Centre Européen Georges Pompidou, Paris, France

Mots clefs : Dépistage, cancer embryonnaire**Résumé :**

Introduction : Les syndromes d'hypercroissance liés à PIK3CA (PROS) englobent diverses affections causées par des mutations activatrices en mosaïque de *PIK3CA*. Les mutations somatiques de *PIK3CA* sont fréquemment impliquées dans divers types de cancer. Certains syndromes d'hypercroissance sont associés à un risque accru de tumeur de Wilms (WT) justifiant un dépistage. Dans le cadre des PROS, une surveillance par échographie abdominale tous les 3 mois a été discutée pour le risque de WT. Nous avons cherché à déterminer le risque de cancer chez les patients ayant un PROS confirmé afin d'évaluer la pertinence des recommandations de dépistage, actuellement controversées dans la littérature.

Patients et méthodes : Le développement d'un cancer a été recherché chez 267 patients PROS testés au sein du laboratoire de référence du CHU de Dijon. Une revue de la littérature des diagnostics de cancer chez les patients PROS a été réalisée.

Résultats : L'âge médian au dernier suivi était de 11,2 ans (intervalle de 4 mois à 68 ans). Six patients ont développé un cancer (2,2%) : néphroblastome à l'âge de 9 ans ; tumeur juvénile de la granulosa à l'âge de 16 ans ; adénocarcinome gastrique à l'âge de 52 ans ; syndrome myélodysplasique à 55 ans et carcinome basocellulaire à 59 ans chez le même patient ; carcinome rénal à cellules claires à l'âge de 38 ans ; cancer du sein à l'âge de 53 ans. Dans la littérature, 6 cas de WT (0,12%) et 4 cas d'autres cancers ont été rapportés sur 483 patients PIK3CA, porteurs de la variation p.His1047Leu/Arg en particulier (15 patients avec WT, 40 avec un autre cancer sur 820 patients sans confirmation moléculaire). Une attention particulière a été portée sur la localisation de l'hypertrophie.

Discussion : Le risque de WT dans les PROS semble inférieur à 5%, donc avec des preuves insuffisantes pour recommander une imagerie abdominale de routine. Des études de suivi à long terme sont nécessaires pour conclure pour d'autres types de cancer, ainsi qu'une relation avec l'étendue du mosaïcisme tissulaire.

Pièce jointe : Abstract PIK3CA CANCER_Laurence Faivre.pdf

x28100 : Apport du séquençage nouvelle génération par capture ciblée dans le diagnostic étiologique des hépatopathies chez l'enfant

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marion ALMES (1), Emmanuel GONZALES (2), Alexis PROUST (3), Alice THEBAUT (4), Jérôme BOULIGAND (5), Emmanuel JACQUEMIN (2), Anne SPRAUL (6)

1. Service d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique Pédiatriques, Centre de Référence de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques (AVB-CG), Filière de Santé des Maladies Rares du Foie de l'enfant et de l'adulte (FILFOIE), GH Université Paris Saclay, AP-HP, Faculté de médecine Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France
2. Service d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique Pédiatriques, Centre de Référence de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques (AVB-CG), Filière de Santé des Maladies Rares du Foie de l'enfant et de l'adulte (FILFOIE), GH Université Paris Saclay, AP-HP, Faculté de médecine Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France
3. Génétique Moléculaire, Pharmacologie et Hormonologie, Hôpital Bicêtre, GH Université Paris Saclay, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France
4. Service d'Hépatologie et de Transplantation Hépatique Pédiatriques, Centre de Référence de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques (AVB-CG), Filière de Santé des Maladies Rares du Foie de l'enfant et de l'adulte (FILFOIE), Hôpital Bicêtre, GH Université Paris Saclay, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France
5. Génétique Moléculaire, Pharmacologie et Hormonologie, GH Université Paris Saclay, AP-HP, Faculté de médecine Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France
6. Biochimie, Hôpital Bicêtre, GH Université Paris Saclay, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France

Mots clefs : hépatopathie, cholestase, pédiatrie, capture ciblée, NGS

Résumé :

Introduction : Les causes des hépatopathies chez l'enfant sont nombreuses. Des origines génétiques sont identifiées dans les cholestases, les anomalies du métabolisme hépatique, les insuffisances hépatocellulaires et les pathologies vasculaires du foie.

Matériel et Méthodes : Nous rapportons l'expérience de 5 ans (2016-2021) d'utilisation du séquençage nouvelle génération (NGS) par capture ciblée d'un panel de gènes pour le diagnostic étiologique des hépatopathies chez l'enfant. Le panel de gènes étudiés a évolué durant cette période permettant d'intégrer de nouveaux gènes impliqués dans les étiologies des pathologies étudiées (5 versions de panels).

Résultats : Sur les 830 enfants atteints d'hépatopathies, l'analyse a permis un diagnostic moléculaire certain chez 27% des patients. Chez 10 à 20% des patients, des variants de signification incertaine ou des variants pathogènes à l'état hétérozygote ont été identifiés mais n'ont pas permis d'établir formellement un diagnostic.

Les principaux diagnostics moléculaires réalisés incluent les cholestases intrahépatiques familiales progressives PFIC 1-6 et récurrentes bénignes BRIC 1-2 (ATP8B1 (n=1/2), ABCB11 (n=19/8), ABCB4 (n=19), TJP2 (n=8), NR1H4 (n=1), MYO5B (n=10), le syndrome d'Alagille (JAG1 (n=47), NOTCH2 (n=10)), les anomalies du métabolisme de la bilirubine (ABCC2 n=22, SLCO1B1/B3 n= 1, UGT1A1 n=2), les déficits de synthèse des acides biliaires (DSAB) (AKR1D1 n=1, CYP27A1 n=1), le syndrome ARC (VPS33B n=5). L'inclusion de gènes impliqués dans les cytopathies mitochondriales (CM) et les maladies du métabolisme hépatique a également permis d'établir d'autres diagnostics étiologiques (CM : MPV17 n=1, DGUOK n=2), (glycogénoses hépatiques : AGL n=3, GBE1 n=2), (déficit en Fructose1.6 diphosphatase n=1), (déficit en A1AT n=5), (mucoviscidose n=3), (maladie de wilson n=7).

La mise à jour régulière des gènes inclus dans le panel a permis de réaliser des nouveaux diagnostics: la cholangite sclérosante néonatale (DCDC2 n=5), le DSAB6 (ACOX2 n=6), les insuffisances hépatocellulaires (NBAS n=3, SCYL1 n=3, LARS n=2), la polykystose hépatique isolée (PKHD1 n=6), le syndrome d'Adams

Olliver (NOTCH1 n=3), et d'autres déficits plus rares (GATA6 n=1, HNF1B n=1).

Des variants pathogènes ont également été identifiés mais uniquement à l'état hétérozygote. Ce statut doit être confronté au phénotype clinique (cholestase néonatale transitoire ou forme de cholestase fibrogène d'apparition tardive). Enfin, des variants de signification inconnue ont été identifiés sur un ou plusieurs gènes : ces variants pourraient expliquer des phénotypes moins typiques et doivent faire l'objet d'études complémentaires.

Conclusion : Le séquençage d'un panel de gènes par NGS est un outil utile dans le diagnostic étiologique des hépatopathies de l'enfant. Il permet d'établir un diagnostic étiologique chez 20 à 30 % des patients.

x28101 : Evaluation des solutions technologiques pour minimiser ou maîtriser l'impact de la fixation au formol des échantillons tumoraux sur les résultats de séquençage dans le but d'introduire ce type d'échantillon dans le plan FMG2025

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alice Moussy (1), Marine Rouillon (1), Jasmin Cevost (1), Edouard Turlotte (1), Violette Turon (1), Paul Hofman (2), Alain Viari (1, 3), Jean-François Deleuze (1, 4)

1. Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise et de transfert (CReFlX), US 039 CEA/INRIA/INSERM, Evry, France
2. Université Côte d'Azur, CHU de Nice, laboratory of Clinical and Experimental Pathology, Biobank (BB-0033-00025), FHU-OncoAge, Nice, France
3. Synergie Lyon Cancer, Centre Léon-Bérard, Lyon, France
4. Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de Biologie François Jacob, Direction de la Recherche Fondamentale, CEA, Evry, France

Mots clefs : plan France Médecine Génomique 2025, WGS, cancer poumon, FFPE, évaluation technologique

Résumé :

CONTEXTE : Afin de mieux diagnostiquer, prévenir et soigner les maladies humaines, la France a créé le plan FMG2025 permettant une analyse pointue du génome grâce aux nouvelles technologies de séquençage tout en garantissant l'équité des soins sur tout le territoire.

Il existe deux grandes méthodes de conservation pour les biopsies tumorales en amont des analyses de biologie moléculaire, incluant les analyses génomiques par séquençage : la cryopréservation et la fixation au formol et l'inclusion en paraffine (FFPE). La cryopréservation est la méthode de référence en cas d'analyse génétique des tumeurs ; en effet, des études ont démontré que le formaldéhyde induit des modifications réversibles et irréversibles sur les acides nucléiques, entraînant un nombre important d'artéfacts lors du séquençage. Le résultat contiendrait donc des erreurs liées à ce processus et compliquerait le diagnostic. A ce jour, seuls les échantillons frais/congelés (FF) sont pris en charge sur les plateformes de séquençage Auragen et SeqOIA.

Afin de permettre à tous les patients de bénéficier de séquençage, il a été demandé au CReFlX, le centre d'expertise du plan, d'évaluer la possibilité d'introduire des échantillons FFPE dans le plan en intégrant les biais potentiels dans le résultat de diagnostic. Une évaluation dans un premier temps des protocoles utilisés par les plateformes a donc été effectuée en prenant en compte leurs contraintes (robotisation, etc). Dans un second temps, une comparaison entre les tissus FFPE et FF a été réalisée pour analyser l'effet du formaldéhyde sur des tissus tumoraux de poumon.

MATERIELS & METHODES : Deux biopsies de cancer du poumon ont été sélectionnées avec une cellularité tumorale > 50%. Pour chacun des patients, les tissus tumoraux FF, FFPE et les PBMC ont été analysés. L'ADN a été extrait avec le kit *QIAamp DNA mini/FFPE* (Qiagen) et les librairies WGS préparées avec les kits *Truseq PCR free* et *Illumina DNA Prep*. Le séquençage a été réalisé avec un Novaseq 6000 à une profondeur de 80x. Au moment de l'extraction, les échantillons dataient de moins de 3 ans. L'analyse des variants somatiques a été réalisée par Mutect2.

RESULTATS : La quantité d'ADN obtenue est liée à chaque échantillon FFPE. La qualité (DIN, DO, etc) des FFPE est plus faible que celle de FF. Même dans le cas d'un DIN correct (6), la création de librairie est plus difficile avec des échantillons FFPE. L'analyse des SNV/Indel montre un nombre important de faux positifs dans les échantillons FFPE. Un filtrage sur les VAF est possible mais cela entraîne une perte des faibles VAF et est dépendant de la cellularité tumorale réelle.

CONCLUSION : La qualité des résultats obtenus est dépendante du traitement pré-analytique des échantillons FF ou FFPE. Même dans le cas du respect des bonnes pratiques (INCA 2011), la qualité des résultats des échantillons FFPE ne sera jamais équivalente à celle de FF et leur utilisation devra faire l'objet de recommandations supplémentaires.

x28103 : Données inattendues obtenues au cours de l'étude de faisabilité génétique préliminaire au diagnostic pré-implantatoire (DPI) moléculaire.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sandie MEREUZE (1), Florielle SAGUET (1), Garance VERRIERE (1), Stéphanie PLAZA (1), Victoria VIART (1), Michel KOENIG (1, 2), Claire CHAUVÉAU (3), Marjolaine WILLEMS (3), Aliya ISHMUKHAMETOVA (1), Anne GIRARDET (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU de Montpellier, Montpellier, France
2. Phymedexp, Université de Montpellier, Inserm, CNRS, CHRU de Montpellier, Montpellier, France
3. Service de Génétique Médicale, CHU de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : Diagnostic pré-implantatoire, faisabilité moléculaire, données inattendues

Résumé :

Le diagnostic préimplantatoire (DPI) moléculaire est proposé aux couples présentant un risque élevé de transmettre une maladie génétique d'une particulière gravité à leur descendance. En plus des différents bilans requis (réserve ovarienne, spermogramme, sérologies etc), les comptes rendus des variants pathogènes, le caractère *de novo* ou familial (branche familiale dans laquelle ségrège la maladie) et les notions de consanguinité et de mosaïcisme font partie des informations nécessaires à l'analyse des dossiers et au développement des tests diagnostiques. Chaque DPI est systématiquement précédé d'une étude de faisabilité génétique qui inclut *i)* la validation du/des variant(s) préalablement identifié(s) chez les couples demandeurs du DPI et leurs apparentés lorsque cela est possible (petites altérations de séquences), *ii)* la recherche de marqueurs génétiques informatifs (STRs ou SNPs) localisés dans ou à proximité du gène d'intérêt afin d'identifier les haplotypes ségrégeant avec les allèles normaux et mutés dans les familles, et *iii)* le développement du test génétique à l'échelle unicellulaire.

L'étude de faisabilité génétique pré-DPI aboutit le plus souvent à la prise en charge effective des couples dans la procédure de DPI. En dehors des cas très exceptionnels de refus des dossiers en raison d'un manque d'informativité des marqueurs analysés, nous rapportons ici les exemples de 6 dossiers dont l'indication avait été initialement validée par le CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal) et le CPDPI (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Préimplantatoire) de Montpellier sur la base des informations reçues, pour lesquels l'étude génétique pré-DPI a révélé des données inattendues impactant la prise en charge des couples. Parmi ces dossiers, 5 ont été finalement refusés : 4 pour une absence d'indication génétique au DPI (demandes de DPI pour variants préalablement identifiés dans les gènes *CFTR*, *MEN1* et *NF1*) et 1 pour une incertitude quant à l'haplotype lié au variant pathogène chez une jeune femme présentant une sclérose tubéreuse de Bourneville (gène *TSC2*). Pour un autre dossier dans lequel seul un diagnostic génétique indirect était possible lors du DPI (gène *FMR1*), cette étude a révélé que la pré-mutation n'était pas héritée de la branche familiale indiquée initialement, ce qui aurait conduit à une erreur de diagnostic.

L'étude de faisabilité génétique pré-DPI est absolument indispensable pour confirmer les données génétiques adressées au centre de DPI et développer le diagnostic unicellulaire adéquat, et peut amener dans certains cas, à modifier la prise en charge des couples.

x28104 : La forme infantile de la Glycogénose type II : à propos de 9 patients tunisiens

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mohamed Ali Bouhlel (1), Olfa Alila (2), Manel Guirat (1), Fatma Maazoun (1), Nourhene Gharbi (1), Ikhlas Benayed (1), Imen Boujelbene (1), Malek Bouassida (1), Fatma Mejdoub (1), Hela Boudabbous (3), Dorra Abid (4), Amel Ben Chehida (3), Fatma Abdelhedi (1), Neila Belguith (5), Hassen Kamoun (1)

1. Génétique médicale, Hopital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaines, Faculté de Médecine de Sfax, Sfax, Tunisie
3. Service de Pédiatrie, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie
4. Service de Cardiologie, Hopital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie, Sfax, Tunisie
5. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hopital Charles Nicolle, Tunis, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Glycogénose type II, Maladie de Pompe, Déficit en maltase acide, Séquençage Sanger, gène GAA, c.236-246del

Résumé :

La glycogénose de type II ou maladie de Pompe (#OMIM 232300) est une maladie lysosomale secondaire à un déficit en 1,4 alphaglucosidase. Elle est due à des mutations bi-alléliques du gène GAA (17q25.3). Plusieurs organes sont impliqués, particulièrement le cœur et le muscle. Selon l'âge de révélation, plusieurs formes de la maladie sont décrites. La forme infantile se révélant durant les premiers mois de vie est la plus sévère. Le but de ce travail était de réaliser une étude clinique et moléculaire de la Glycogénose type II chez des patients Tunisiens.

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive de 09 patients, suivis au service de génétique médicale à l'hôpital Hedi Chaker Sfax, pour une glycogénose type II. L'étude moléculaire a consisté à effectuer une amplification par PCR suivie d'un séquençage Sanger du gène GAA.

Les 9 patients appartiennent à 7 familles tunisiennes différentes. La consanguinité a été signalée chez 8 cas. Il s'agit de 4 garçons et 5 filles, d'âge moyen égal à 2 mois. Le motif de consultation le plus fréquent était une dyspnée. Les signes observés étaient : une détresse respiratoire (5/9 ; 55,56%), une hypotonie globale (4/9 ; 44,45%), une macroglossie (3/9 ; 33,34%), une cardiomyopathie hypertrophique objectivé à l'échographie cardiaque (9/9 ; 100%), un QRS ample avec un segment PR court (2/9 ; 22,23%) et des signes biologiques de rhabdomyolyse (1/9 ; 11,12%). Tous nos patients étaient décédés avant l'âge de 8 mois. Le séquençage du gène GAA a montré la présence, à l'état homozygote, de 3 variants: c.236-246del chez 7 patients, c.1494G > A chez 1 patient et c.1497G > A chez 1 patient.

La glycogénose de type II est une maladie lysosomale rare mais grave. L'identification de la mutation causale permet donc de fournir, d'une part, un conseil génétique pour les familles à risque et d'autre part un diagnostic prénatal pour les grossesses prochaines.

x28105 : Evaluation du kit Illumina DNA PCR-Free Prep, pour la réalisation de séquençage du génome entier à partir de faibles quantités d'ADN.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Edouard Turlotte (1), Jasmin Cevost (1), Alice Moussy (1), Marine Rouillon (1), Violette Turon (1), Paul Hofman (2), Alain Viari (1, 3), Jean-François Deleuze (1, 4)

1. Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise et de transfert (CReFIX), US 039 CEA/INRIA/INSERM, Evry, France
2. Université Côte d'Azur, CHU de Nice, laboratory of Clinical and Experimental Pathology, Biobank (BB-0033-00025), FHU-OncoAge, Nice, France
3. Synergie Lyon Cancer, Centre Léon-Bérard, Lyon, France
4. Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de Biologie François Jacob, Direction de la Recherche Fondamentale, CEA, Evry, France

Mots clefs : Plan France Médecine Génomique 2025, WGS, DNA PCR-Free Prep, faible quantité.

Résumé :

Introduction : Afin de mieux diagnostiquer, prévenir et soigner les maladies humaines, la France a créé le plan FMG2025 permettant une analyse pointue du génome grâce aux nouvelles technologies de séquençage tout en garantissant l'équité des soins sur tout le territoire.

Selon les pré-indications définies, les patients sont orientés vers un séquençage complet de leur génome (WGS) qui est réalisé aujourd'hui par les plateformes Auragen et SeqOIA.

L'utilisation du kit Truseq PCR free demande de disposer d'au moins 1 µg de matrice de départ (ADN). Il est parfois difficile d'obtenir cette quantité dû à la faible taille du prélèvement (Oncopédiatrie). Il est possible d'utiliser d'autres kits incluant une étape d'amplification (PCR) qui augmente la quantité de librairies finales, au prix d'introduction d'erreurs au moment du séquençage (augmentation du taux de duplicats, faux positif, VAF augmentée, ...) qui peut entraîner un biais dans le diagnostic.

Un nouveau kit de création de librairies sans PCR (Illumina DNA PCR-Free Prep) est commercialisé par Illumina proposant une quantité d'ADN de départ allant de 25 ng jusqu'à quelques centaines de ng. La technologie est basée sur l'utilisation d'une tagmentase accrochée à des billes magnétiques, avec un seuil de saturation des billes à 300 ng.

Le CReFIX a évalué ce kit afin de répondre à cet enjeu dans le cas de quantité de matériel limitée.

Méthode : Les librairies ont été réalisées à partir d'ADN de référence du GIAB et du CEPH en faisant varier la quantité de départ de ces ADN. Les librairies ont été séquencées sur Novaseq 6000, en deux fois 150 pb, avec une profondeur moyenne de 30 X. Un set d'échantillons tumoraux a été séquencé avec des quantités de départ de 300 et 100 ng et une profondeur de 80 X sur Novaseq 6000. L'ensemble des échantillons a aussi été séquencé à partir de librairies Truseq PCR free.

L'analyse a porté sur les points suivants :

- La quantité, l'homogénéité de la fragmentation des librairies obtenues ;
- Les scores Q30, le taux de duplicats, la couverture, la profondeur du séquençage ;
- L'analyse des variants (SNV, indel, VAF, ...).

Résultat : Les quantités de librairies obtenues sont plus faibles mais suffisantes pour pouvoir obtenir un séquençage de qualité. Les valeurs de la précision et de la sensibilité pour les SNV par rapport aux génomes de référence sont en moyenne de 99% pour chacun des kits. Aucune différence notable n'a été observée lors de l'analyse entre le kit Truseq PCR free et Illumina DNA PCR-Free Prep.

Conclusion : Cette étude démontre que le kit illumina DNA PCR-free Prep permet d'obtenir des résultats similaires de séquençage par rapport au Truseq PCR free avec une quantité moindre de matrice de départ. Ces premiers résultats sont encourageants car ils pourraient répondre aux besoins des plateformes et devenir le standard pour la création de librairies pour du WGS. D'autres évaluations sont en cours sur des échantillons tumoraux et FFPE.

x28108 : Le CReflIX, le centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise et de transfert du plan France Médecine Génomique 2025

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Violette Turon (1), Jasmin Cevost (1), Alice Moussy (1), Marine Rouillon (1), Edouard Turlotte (1), Alain Viari (1, 2), Jean-François Deleuze (1, 3)

1. Centre de Référence, d'Innovation, d'eXpertise et de transfert (CReflIX), US 039 CEA/INRIA/INSERM, Evry, France

2. Synergie Lyon Cancer, Centre Léon-Bérard, Lyon, France

3. Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de Biologie François Jacob, Direction de la Recherche Fondamentale, CEA, Evry, France

Mots clefs : plan France Médecine Génomique 2025, CReflIX, Innovation technologique, expertise

Résumé :

Le CReflIX (Centre de REFérence, d'Innovation, d'eXpertise et de transfert) est l'une des trois structures clés du plan France Médecine Génomique 2025 avec les plateformes de séquençage et le collecteur analyseur de données, visant à déployer l'analyse génomique dans l'offre de soins. Il a pour missions :

- 1) d'établir des référentiels et standards biologiques et bio-informatiques, nécessaires à assurer la reproductibilité et l'interopérabilité des données ;
- 2) de stimuler l'innovation et d'accélérer le transfert technologique en lien avec le tissu industriel ;
- 3) de participer au développement d'une filière industrielle nationale en médecine génomique.

Créé début 2019 comme une Unité Mixte de Service (US39) associant le CEA, l'INSERM et l'Inria, le CReflIX est hébergé au Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH) au sein de la Genopole d'Evry. Il est doté d'une plateforme test reflétant l'ensemble des équipements utilisés dans les plateformes de production de séquençage diagnostique du plan (Novaseq 6000, ...), permettant ainsi un transfert optimum, du CReflIX vers les plateformes, des technologies développées ou évaluées.

Le CReflIX répond à des questions scientifiques et techniques du plan en émettant des recommandations, propose des projets innovants pour anticiper les besoins de la médecine génomique et assure une veille technologique pour évaluer toute amélioration disponible :

- Il a initié des projets de R&D, notamment avec le plan génomique anglais, Genomics England, sur l'apport du séquençage longue lecture pour l'augmentation du taux diagnostique via l'analyse des variants structuraux impliqués, par exemple, dans certains cancers ou maladies rares comme la déficience intellectuelle.
- Le développement de nouveaux matériels de référence biologiques en oncologie est également un projet de cette collaboration internationale.
- L'évaluation d'un nouveau kit WGS PCR free, réduisant la quantité d'ADN de départ, avant le déploiement sur les plateformes (intérêt majeur pour les microbiopsies en oncopédiatrie) a été réalisée.
- Actuellement, seules les biopsies tumorales cryopréservées sont incluses dans le plan. L'introduction possible de tissus tumoraux fixés dans du formol (FFPE) est en cours de mise en place sur les plateformes, le formol ayant un impact sur l'ADN/ARN et donc sur la fiabilité des résultats de séquençage dans un cadre de diagnostic.
- Concernant les projets collaboratifs public-privé, le CReflIX s'est rapproché d'un consortium regroupant entreprises de biotech et de bio-informatique pour étudier la mise en place d'un workflow pour le suivi de patients cancéreux à partir de l'analyse de l'ADN tumoral circulant provenant de biopsies liquides.
- Egalement, un projet d'évaluation de séquenceurs de la technologie MGI démarrera fin 2021.

Ainsi, la présentation se focalisera sur des réalisations concrètes menées par le CReflIX dans le cadre de ses missions de R&D et d'innovation pour le plan FMG2025.

**x28109 : Description génotypique et phénotypique d'un nouveau syndrome microdélétionnel proximal 1p36.13-1p36.12 :
caractérisation d'une seconde cohorte**

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Ophélie Boutfol (1), Olivier Patat (2), Gaëlle Vieville (3), Aurélie Mouka (4), Benjamin Dauriat (1), Valentine Marquet (1)

1. service de cytogénétique et de génétique médicale, CHU Limoges, Limoges, France
2. service de génétique médicale, CHU Toulouse Purpan, Toulouse, France
3. service de génétique médicale, CHU Grenoble, Grenoble, France
4. embryologie et cytogénétique, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Paris, France

Mots clefs : Microdélétion 1p36.13-1p36.12, retard des acquisitions, dysmorphie.

Résumé :

La délétion proximale en 1p36, différente de la délétion terminale, a été décrite pour la première fois en 2020 dans une publication reprenant le phénotype de 7 cas rapportés dans la base de données DECIPHER et de 2 cas publiés. Cette nouvelle délétion concerne la région 1p.36.13-p36.12.

Suite à l'identification de cette délétion dans notre service de génétique chez 3 individus d'une même famille, qui avaient tous présenté un retard global des acquisitions et une dysmorphie particulière, nous avons constitué une cohorte française, dans le but de préciser le génotype et le phénotype de ce nouveau syndrome.

La cohorte est constituée de 7 patients dont 1 fœtus, provenant de 5 familles, comprenant un cas de transmission intrafamiliale et 2 cas de novo. La majorité des individus était de sexe masculin (4 garçons pour 2 filles) et âgés de 4 à 32 ans.

Concernant le phénotype, les patients présentent un retard des acquisitions, une déficience intellectuelle et des comportements agressifs, associés à une dysmorphie relativement reproductible comprenant un épicanthus, des oreilles mal ourlées, une pointe du nez bulbeuse, une hypoplasie des ailes du nez et un menton pointu. Le tableau clinique décrit chez nos patients porteurs de cette délétion proximale est différent de celui connu chez les porteurs de la délétion terminale, conformément à la première cohorte publiée.

Concernant le génotype, la taille des délétions rapportées est comprise entre 792 kb et 5,6 Mb, avec la plus petite région de chevauchement mesurant 411 kb comportant trois gènes OMIM non-morbides UBRA4, CAPZB et EMC1.

En conclusion, nous rapportons la 2^{ème} cohorte de patients porteurs de la microdélétion 1p36.13-1p36.12; l'étude de ces individus a permis de préciser les éléments cliniques et dysmorphiques ainsi que les gènes impliqués.

Pièce jointe : Une délétion en 1p36.doc

x28111 : De cicatrices bitemporales à une triplication 1p36.22 : description d'un nouveau cas de syndrome de Setleis

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Loïc Couloigner (1), Sylvia Redon (1, 2), Kévin Uguen (1, 2), Marine Pensec (1), Caroline Benech (2), Robert Desnick (3), Beomhee Lee (4), Séverine Audebert-Bellanger (1)

1. Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHRU Brest, Brest, France
2. Inserm UMR 1078, Université de Brest, Brest, France
3. Department of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, Etats-Unis
4. Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Corée du Sud

Mots clefs : Syndrome de Setleis, Dysplasie Dermique Faciale Focale, triplication 1p36.22

Résumé :

Le syndrome de Setleis est une maladie génétique rare caractérisée par des lésions de dysplasie dermique faciale focale de type III bitemporales et d'autres particularités morphologiques faciales. La majorité des cas de syndrome de Setleis sont expliqués par une mutation biallélique du gène *TWIST2* en 2q27. Dans quelques cas nous pouvons retrouver une duplication voire une triplication de la région 1p36.22p36.21 où plusieurs CNV de différentes tailles sont décrits, avec une région minimale critique de 1,3 MB, sans que les bases moléculaires ne soient connues à ce jour. Certains cas restent sans cause génétique identifiée.

Nous rapportons le cas d'une enfant âgée de 20 mois présentant des cicatrices bitemporales semblables à des lésions d'hypoplasie focale dermique, des lèvres épaisses avec des coins de bouche tombant, une pointe de nez bulbeuse, un hypertélorisme avec un épicanthus modéré, des sourcils arqués plus clairsemés en distal, et un œdème péri-orbitaire, suspectant un syndrome de Setleis. Elle ne présente pas d'autre symptôme en dehors d'un stridor ni de retard des acquisitions à 12 mois. L'analyse par CGH-array a identifié une triplication de la région 1p36.22 de 980 kb survenue de novo venant confirmer l'hypothèse clinique. Ce CNV est de taille inférieure à ce qui a déjà été décrit et ne recoupe que partiellement la région minimale critique décrite, réduisant celle-ci à un locus de 448 kb contenant 17 gènes (de *FBXO2* à *TNFRSF8*).

Ce cas clinique permet à la fois de préciser le phénotype clinique du syndrome de Setleis et d'affiner la région critique et les bases moléculaires à l'origine de ce syndrome.

Pièce jointe : Abstract Syndrome de Setleis.docx

x28112 : Implication du gène PCDHGC4 dans un trouble du neuro-développement de transmission autosomique récessive : description de 19 patients réunis dans le cadre d'une collaboration internationale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Florence Riccardi* (1, 2), Maria Iqbal* (3, 4), Reza Maroofian* (5), Büşranur Çavdarlı* (6), Michael Field* (7), Siddharth Banka (8, 9), Dalal K. Bubshait (10), Yun Li (11), Jozef Hertecant (12), Shahid Mahmood Baig (4, 13), David Dymant (14), Stephanie Efthymiou (15), Uzma Abdullah (16), Ehtisham Ul Haq Makhdoom (3, 4), Zafar Ali (17), Tobias Scherf de Almeida (11), Cécile Mignon-Ravix (1), Florence Molinari (1), Brigitte Chabrol (18), Jayne Antony (19), Lesley Ades (20, 21), Alistair T. Pagnamenta (22), Adam Jackson (8, 9), Sofia Douzgou (8, 9), Christian Beetz (23), Vasiliki Karageorgou (23), Barbara Vona (24), Aboufazi Rad (24), Jamshaid Mahmood Baig (25), Tipu Sultan (26), Javeria Raza Alvi (26), Shazia Maqbool (27), Fatima Rahman (27), Toosi Mehran Beiraghi (28), Farah Ashrafzadeh (28), Shima Imannezhad (28), Ehsan Karimiani Ghayoor (29, 30), Yasra Sarwar (4), Sheraz Khan (4), Muhammad Jameel (4), Angelika A. Noegel (31, 32), Birgit Budde (3), Janine Altmüller (3), Susanne Motameny (3), Wolfgang Höhne (3), Henry Houlden (5), Peter Nürnberg (3, 31), Bernd Wollnik (11, 33), Laurent Villard (1, 34), Fowzan Sami Alkuraya (35, 36), Matthew Osmond (14), Muhammad Sajid Hussain (3, 37), Gökhan Yigit (11)

1. Aix-Marseille Université, Inserm, MMG, Marseille, France
2. Service de Génétique Médicale, Hôpital Sainte-Musse, CHITS, Toulon, France
3. Cologne Center for Genomics (CGG), University Hospital and University of Cologne, Cologne, Allemagne
4. Human Molecular Genetics Laboratory, National Institute for Biotechnology and Genetic Engineering (NIBGE) College, Faisalabad, Pakistan
5. Department of Neuromuscular Disorders, UCL Institute of Neurology, Londres, Royaume-Uni
6. Department of Medical Genetics, Ankara Bilkent CityHospital, Ankara, Turquie
7. Genetics of Learning Disability Service, Hunter Genetics, Waratah (NSW), Australie
8. Manchester Centre for Genomic Medicine, St Mary's Hospital, Manchester University NHS Foundation Trust, Health Innovation Manchester, Manchester, Royaume-Uni
9. Division of Evolution and Genomic Sciences, School of Biological Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, Royaume-Uni
10. Department of Pediatrics, College of Medicine, Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Arabie saoudite
11. Institute of Human Genetics, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Allemagne
12. Pediatric, Genetic and Metabolic Service, Tawam Hospital, Al Ain, Émirats arabes unis
13. Department of Biological and Biomedical Sciences, Aga Khan University, Karachi, Pakistan
14. Department of Pediatrics, Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Canada
15. Department of Neuromuscular Disorders, UCL Institute of Neurology, Londres, Royaume-Uni
16. University Institute Of Biochemistry and Biotechnology, PMAS-Arid Agriculture University, Rawalpindi, Pakistan
17. Centre for Biotechnology and Microbiology, University of Swat, Swat, Pakistan
18. Service de Neuropédiatrie, Hôpital d'enfants de La Timone, AP-HM, Marseille, France
19. T.Y. Nelson Department of Neurology and Neurosurgery, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australie
20. Specialty of Child and Adolescent Health and Discipline of Genomic Medicine, The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, Australie
21. Department of Clinical Genetics, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australie
22. National Institute for Health Oxford Biomedical Research Center, Wellcome Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford, Royaume-Uni
23. Centogene, GmbH, Rostock, Allemagne
24. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Tübingen Hearing Research Centre, Eberhard Karls University, Tübingen, Allemagne
25. Department of Bioinformatics & Biotechnology, Faculty of Basic and Applied Sciences, International Islamic University, Islamabad, Pakistan
26. Department of Pediatric Neurology, Children's Hospital and Institute of Child Health, Lahore, Pakistan
27. Development and Behavioural Pediatrics Department, Institute of Child Health and The Children Hospital, Lahore, Pakistan
28. Pediatric Neurology Department, Ghaem Hospital, Medical Research Center, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
29. Molecular and Clinical Sciences Institute, St George's Hospital, University of London, Londres, Royaume-Uni
30. Innovative Medical Research Centre, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
31. Center for Molecular Medicine Cologne, University Hospital and University of Cologne, Cologne, Allemagne
32. Institute of Biochemistry I, University of Cologne, Cologne, Allemagne
33. Cluster of Excellence "Multiscale Bioimaging: from Molecular to Networks of Excitable Cells", University of Göttingen, Göttingen, Allemagne
34. Service de Génétique Médicale, Hôpital d'enfants de La Timone, AP-HM, Marseille, France
35. Department of Translational Genomics, Center for Genomic Medicine, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Arabie saoudite
36. Department of Anatomy and Cell Biology, College of Medicine, Alfaisal University, Riyadh, Arabie saoudite
37. Center for Molecular Medicine Cologne, University Hospital and University of Cologne, Cologne, Allemagne

Mots clefs : PCDHGC4, protocadhérine, transmission autosomique récessive, trouble du neuro-développement, déficience intellectuelle, microcéphalie

Résumé :

Les protocadhérines (PCDH) constituent une grande famille de plus de 80 récepteurs situés à la surface des cellules. Elles jouent un rôle crucial dans l'organisation des circuits neuronaux au cours du développement

du système nerveux des organismes vertébrés. Dans le génome humain, l'organisation des gènes codants les PCDH est complexe avec 53 gènes répartis en trois sous-clusters (PCDH-alpha, bêta et gamma) dans une région de 1 Mb sur le chromosome 5. Jusqu'à présent, aucun de ces gènes n'avait été impliqué en pathologie humaine.

Le séquençage de l'exome en trio chez une famille composée d'un couple apparenté ayant 2 enfants présentant un trouble du neuro-développement (TND) et une enfant décédée d'un état de mal épileptique à 18 mois a permis d'identifier un variant homozygote dans le gène *PCDHGC4*. Grâce à une collaboration internationale initiée via l'outil « Genematcher », nous avons réuni les données cliniques et moléculaires de 19 patients, issus de 9 familles indépendantes, présentant des variants bi-alléliques pathogènes dans le gène *PCDHGC4*.

Les patients ont tous un TND et/ou une déficience intellectuelle de sévérité variable (légère à profonde) fréquemment associé à une microcéphalie (63%) congénitale ou d'apparition progressive. Dix patients (53%) présentent une épilepsie, avec principalement des crises généralisées toniques et/ou cloniques, focales à multifocales, sans anomalie du tracé électroencéphalographique. On note également des anomalies des extrémités en lien avec une hyperlaxité articulaire et/ou des contractures voire une arthrogrypose congénitale chez huit patients (42%). Certains patients présentent une petite taille (58 %). Aucune particularité morphologique faciale permettant d'aider au diagnostic n'a été mise en évidence. Sur le plan moléculaire, 8 variants homozygotes ont été identifiés. Un même variant a été retrouvé dans deux familles, originaires d'Irak et d'Arabie Saoudite, qui partagent également un haplotype d'environ 309 kb, ce qui semble en faveur d'un effet fondateur. Cinq variants ont pour conséquence la synthèse d'une protéine *PCDHGC4* tronquée. Trois variants sont des faux-sens prédits pathogènes qui induisent la substitution d'acides aminés très conservés. Des analyses *in silico* approfondies ont montré que les variants p.(Asp483Glu) et p.(Ala488Val), situés dans les domaines extracellulaires de la cadhérine, entraîneraient une modification de l'affinité de la liaison au calcium essentielle à la multimérisation de *PCDHGC4*. Le variant p.(Val606Gly) aurait quant à lui une influence directe sur la cis-dimérisation de la protéine.

Par cette collaboration, nous avons contribué à la description d'un nouveau syndrome génétique de transmission autosomique récessive caractérisé par un trouble du neuro-développement avec microcéphalie, épilepsie, petite taille et anomalies des extrémités en lien avec des variants bi-alléliques pathogènes dans le gène *PCDHGC4*.

x28113 : Etude de la fiabilité des données d'anamnèse en oncogénétique et impact sur la prise en charge familiale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Léonie VIGNERON (1), Marion BELLEGUIC (2), Estelle CAUCHIN (2), Capucine DELNATTE (2), Audrey GALLARD (2), Nathalie LOQUET (2), Lydie RIOLLET (2), Caroline ABADIE (2)

1. Oncogénétique, CHR d'Orléans, Orléans, France
2. Unité d'oncogénétique, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France

Mots clefs : Anamnèse, Oncogénétique, Fiabilité, Impact

Résumé :

L'anamnèse familiale, recueil des antécédents familiaux des patients, est un temps primordial de la consultation d'oncogénétique. Elle se révèle cruciale pour estimer la probabilité de prédisposition génétique et constitue ainsi la base du conseil génétique. Elle repose sur la connaissance par le patient des antécédents médicaux de ses apparentés et dépend des liens qu'il entretient avec eux. Afin que l'anamnèse familiale ait une valeur dans la prise de décision clinique, il importe qu'elle soit vérifiée. Une étude évaluant la fiabilité des données d'anamnèse a été réalisée au sein de l'unité d'Oncogénétique de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) à Saint-Herblain. Cette étude rétrospective a analysé les données issues des dossiers des nouvelles familles vues en consultation entre le mois d'Août et Décembre 2020. Pour chaque dossier, les informations transmises par les patients ont été vérifiées grâce aux documents médicaux obtenus après obtention des autorisations d'accès au dossier des apparentés. Le but de cette étude était de déterminer l'impact de la fiabilité de l'anamnèse familiale sur la prise de décision du praticien concernant, d'une part, l'indication d'une potentielle analyse génétique et, d'autre part, les modalités de surveillance pour le patient et ses apparentés. Au total, 224 demandes d'autorisations d'accès au dossier ont été remises pour 121 patients. 146 (65%) nous ont été retournées signées dans un délai de 25 jours environ, permettant de recevoir par la suite 103 dossiers médicaux d'apparentés dans un délai de 19 jours environ. Parmi ces 103 dossiers, 37% des données énoncées par les patients lors de la première consultation étaient partiellement ou entièrement erronées. Dans 15 % des cas, la connaissance précise du diagnostic a eu un impact sur l'indication d'analyse génétique et/ou la prise en charge familiale. Ces résultats soulignent l'importance de vérifier les données d'anamnèse afin de fournir le conseil génétique le plus pertinent possible. Cette étude est toujours en cours, de manière prospective, au sein de l'Unité d'Oncogénétique de l'ICO à Saint-Herblain

Pièce jointe : Abstract LV.docx

x28114 : Réarrangement familial complexe associant microduplications et microdélétions homologues : un exemple de compensation génétique rare

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Aurélie Becker (1), Nolwenn Bonnet (2), Jean-Marie Ravel (2, 3), Mylène Dexheimer (2), Marion Wandzel (2), Tom Alix (2), Henri Copin (4), Didier Lacombe (5), Marie-Pierre Chevreton (2), Marie Damance (1), Mireille Duc (2), Mathieu Henry (2), Séverine Miesch (2), Sylvie Neuville (2), Christelle Piotrowski (2), Sophie Simon (2), Geneviève Lefort (2), Laëtitia Lambert (6), Céline Bonnet (1, 7)

1. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
2. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
3. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
4. Laboratoire de génétique, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
5. Service de génétique médicale, CHU de Bordeaux-GH Pellegrin, Bordeaux, France
6. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
7. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, Vandoeuvre Les Nancy, France

Mots clefs : compensation génétique, remaniement complexe familial, anomalies en miroir, homologues, microduplication/microdélétion complémentaires

Résumé :

Nous rapportons un réarrangement familial complexe produisant différentes combinaisons de microduplication 1q21 / microdélétion 1q21 complémentaires dans une famille.

Le cas index est un fœtus de 33SA. Les parents, sans d'antécédents personnels ou familiaux notables, ont un premier enfant en bonne santé apparente. L'échographie du troisième trimestre montre une CAV partielle et un fémur court motivant une amniocentèse pour ACPA. L'ACPA détecte une délétion interstitielle hétérozygote 1q21.1q21.2 (taille minimale 4,1 Mb) et une duplication interstitielle hétérozygote 15q13.3 (taille minimale 417 kb). La délétion 1q21.1q21.2 couvre 2 régions décrites comme non-polymorphes : la région 1q21.1 proximale (correspondant au syndrome TAR) et la région de microdélétion récurrente distale décrite par Mefford et al, 2008 et Brunetti-Pierri et al, 2008. Le syndrome TAR clinique nécessite en plus de la microdélétion 1q21.1 un 2^{ème} événement moléculaire. La région de la microdélétion récurrente s'accompagne d'un phénotype très variable, à pénétrance incomplète et souvent hérité d'un parent sain. Les contrôles qPCR identifient la microdélétion 1q21.1q21.2 comme « *de novo* » et la duplication 15q13.3, remaniement récurrent contenant le gène *CHRNA7*, héritée de la mère du fœtus. Le couple formule une demande d'interruption médicale de grossesse, acceptée par le CPDPN.

L'enquête familiale se poursuit par des études FISH chez les parents du fœtus. Chez la mère la FISH ciblée 1q21.2q21.2 ne détecte pas d'anomalie et la FISH ciblée 15q13.3 confirme la duplication récurrente maternelle identifiée par qPCR. Chez le père la FISH métagasique, après hybridation *in situ* du BAC RP11-293J20 ciblant la région du TAR syndrome et du BAC RP11-715D19 ciblant la région de la microdélétion récurrente, identifie un double réarrangement complexe impliquant les chromosomes 1 homologues. Pour un chromosome 1 une perte est visualisée pour les deux régions ciblées par les BACs. Pour le chromosome 1 homologue, une copie de la région TAR est observée et 2 copies sont observées pour la région récurrente distale. Les études FISH sont poursuivies chez les parents du père. Chez la grand-mère du fœtus est mis en évidence un chromosome 1 normal (1 copie pour chacune des régions ciblées) et un deuxième chromosome 1 avec la microdélétion 1q21.1q21.2 fœtale (perte des 2 régions ciblées). Chez le grand-père est mis en évidence un chromosome 1 normal et un deuxième chromosome 1 avec une copie de la région

TAR et 2 copies de la région récurrente distale.

Nous présentons les résultats cytogénétiques de 8 membres de cette famille dans laquelle deux réarrangements chromosomiques en miroir ségrégent : une microduplication et une microdélétion en 1q21 avec un individu porteur des 2 réarrangements : il s'agit d'un exemple de compensation génétique rare. Nous détaillerons particulièrement les résultats de la qPCR et de la FISH qui pourraient sembler discordants pour ce patient.

Pièce jointe : Résumé del dup 1q21 version finale.docx

x28116 : Organisation de consultations d'oncogénétique de groupe à visée théranostique pour les inhibiteurs de parp dans la prise en charge des cancers du sein adjuvants**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

ANIKA BENSEN (1), Virginie BUBIEN (1), Emmanuelle Barouk-Simmonet (1), Françoise Bonnet (1), Nathalie Jones (1), Sabine Raad (1), Benoît Rucheton (1), Thibaut Matis (1), Angela Babin (1), Anaïs Dupré (1), Joris Salomon (1), Nicolas SEVENET (1)

1. onco-génétique, Institut Bergonié, Bordeaux, France

Mots clefs : cancer du sein, inhibiteurs de PARP, consultations, oncogénétique**Résumé :**

Introduction

La publication des résultats de l'étude OLYMPIA en juin rapporte un effet bénéfique en termes de survie sans maladie invasive et sans maladie à distance de l'adjonction d'inhibiteurs de PARP en adjuvant, après chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, chez les patientes présentant une mutation délétère constitutionnelle des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, traitées pour des cancers du sein à haut risque HER2-. Dans ce cadre, le nombre de demandes de consultation d'onco-génétique en urgence à visée théranostique augmente fortement.

Méthodologie

Nous proposons, pour les patientes ne présentant pas d'indications à une exploration constitutionnelle des gènes *BRCA1* et *BRCA2* selon les critères habituels (critère individuel et/ou critère familial), d'effectuer une analyse génétique constitutionnelle de *BRCA1* et *BRCA2* à visée théranostique via une consultation d'oncogénétique de groupe de 8-10 personnes. Un questionnaire familial est laissé à chaque patiente en fin de consultation.

Une analyse en panel de gènes de type HBOC est réalisée, avec une présentation des résultats restreinte et simplifiée. Ces résultats comprennent uniquement les variants de classe 4 et 5 des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, mutations ponctuelles et réarrangements de grande taille. Les variants de signification inconnue des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ainsi que les variants des autres gènes du panel pourront être remontés secondairement à la demande du clinicien.

Le rendu du résultat de l'analyse est effectué selon une consultation individuelle. Les critères familiaux sont étudiés à cette occasion et permettent de démasquer les autres gènes du panel HBOC, s'il y a eu une initialement une erreur d'adressage par rapport aux critères familiaux d'indication d'analyse génétique constitutionnelle.

Conclusion

L'autorisation de mise sur le marché des Inhibiteurs des PARP dans l'indication de prise en charge du cancer du sein localisé à haut risque, HER2- démontre la nécessité de caractériser le statut génétique BRCA au niveau constitutionnel chez ces patientes. Grâce à cette nouvelle organisation proposée, il est possible de faire face à la demande croissante des consultations d'oncogénétique, expliquer, dans le contexte d'une mutation constitutionnelle, les conséquences personnelles et familiales, et veiller à la signature d'un authentique consentement éclairé. A contrario, si cette démarche devait être initiée à partir du fragment tumoral, elle permettrait une information moins complète des patientes.

Pièce jointe : ABSTRACT OLYMPIA 27.09.21_reluNSE[42380].docx

x28117 : Application de la PCR digitale à la caractérisation moléculaire des délétions récurrentes du locus NF1

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Laurence PACOT (1, 2), Dominique VIDAUD (1, 2), Lucie ORHANT (1), Nicolas VAUCOULEUR (1), Théodora MAILLARD (1), Juliette NECTOUX (1), Eric PASMANT (1, 2)

1. Service de médecine génomique des maladies de système et d'organe, Hôpital Cochin, Fédération de génétique et médecine génomique, AP-HP.Centre - Université de Paris, Paris, France

2. Équipe "Génomique et Epigénétique des Tumeurs rares", U1019, Institut Cochin, Paris, France

Mots clefs : Neurofibromatose de type 1 ; NF1 ; Délétion ; PCR digitale, ddPCR ; Origine parentale

Résumé :

Contexte : La neurofibromatose de type 1 (NF1) est causée par des mutations perte-de-fonction du gène *NF1*, dont environ 5% à 10% sont des délétions du locus *NF1*. Trois principaux types de délétions récurrentes du locus ont été décrits à ce jour et mettent en jeu des mécanismes de recombinaison homologue non allélique (NAHR) médiés par des duplications génomiques segmentaires (*Low copy repeats*, LCR) du locus 17q11.2. Nous décrivons une nouvelle approche par PCR digitale (ddPCR) permettant de distinguer ces trois types de délétions et les formes atypiques non récurrentes.

Matériels et méthodes : Un total de 121 patients non apparentés et porteurs d'une délétion complète du gène *NF1* identifiée par NGS ont été inclus dans l'étude. Ces patients ont été précédemment décrits cliniquement et 109 d'entre eux ont bénéficié d'un typage par technique MLPA (Pacot *et al.* *Cancers* 2021). Sept couples d'amorces et sondes d'hydrolyse fluorescentes réparties sur le locus ont été sélectionnées afin de borner au plus près les différents types de délétions récurrentes par ddPCR. Le gène *AP3B1* (localisé en 5q14.1) a été utilisé comme référence (2 allèles). L'origine parentale des délétions *NF1 de novo* a été déterminée chez 30 trios et 3 duos par analyse de 4 marqueurs microsatellites intragéniques et 3 marqueurs microsatellites extragéniques au gène *NF1*.

Résultats : Des 121 délétions analysées par notre panel en ddPCR : 74 sont de type 1 (61%), 22 de type 2 (18%), 5 de type 3 (4%) et 20 ont un profil atypique (17%). Parmi les 109 patients ayant bénéficié d'une analyse par technique MLPA, 106 (97%) obtiennent des résultats parfaitement concordants par analyse en PCR digitale. Deux des discordances pourraient être liées à un faible signal de la sonde télomérique en ddPCR ou à un point de cassure situé entre cette sonde et la plus proche sonde de MLPA située à 223 kb. Le troisième ADN discordant correspond à un profil de délétion de type 2 en MLPA, mais les résultats du typage en ddPCR indiquent que le gène *SUZ12* n'est pas emporté dans la délétion et qu'il s'agit donc d'un profil atypique. La ddPCR a par ailleurs permis de caractériser les délétions de 7 ADN pour lesquels les résultats en MLPA n'étaient pas interprétables. Les deux techniques donnent des résultats comparables pour les 4 délétions en mosaïques étudiées. L'analyse des microsatellites dans la région du gène *NF1* a montré que la délétion était située sur le chromosome maternel dans 25 cas (22 type 1, 1 type 3, 1 atypique, 1 non typée) et sur le chromosome paternel dans 5 cas (1 type 1, 1 type 2, 1 type 3, 2 atypiques). L'une des délétions était post-zygotique. Nous observons donc une origine maternelle prépondérante des délétions (83% vs 17%, p-value = 0.00032).

Conclusion : Au total, nous montrons la faisabilité et la sensibilité d'un typage rapide des délétions du locus *NF1* par ddPCR. Nous confirmons les données de la littérature suggérant une origine maternelle de ces délétions pour la majorité des cas.

x28119 : Le polymorphisme I/D du gène de l'ACE et C677T du gène de la MTHFR et le risque de schizophrénie dans une population de l'Est Algérien**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Sabah Hanachi (1, 2), Karima Sifi (1, 2), Fatima Zohra Madoui (3), Salima Zekri (1), Karima Benembarek (1, 2), Noredine Abadi (1, 2)

1. laboratoire de biochimie, CHU Constantine, Constantine, Algérie
2. Laboratoire de biologie et génétique moléculaire, Faculté de médecine. Université Salah Boubnider Constantine 3, Constantine, Algérie
3. Service de psychiatrie , EPH djebel el ouahch Constantine Algérie, Constantine, Algérie

Mots clefs : polymorphisme C677T de la MTHFR, schizophrénie, homocystéine, ACE, polymorphisme I/D du gène de l'ACE, folates, vitamine B12**Résumé :****Introduction**

La schizophrénie est un trouble psychotique complexe qui affecte environ 1% de la population générale dans le monde. Les interactions entre les facteurs environnementaux et la vulnérabilité génétique ont été émises comme des facteurs étiologiques de cette maladie. Plusieurs études ont démontré que l'allèle 677T du gène *MTHFR* était associé à des niveaux élevés d'homocystéine et de faibles taux plasmatiques de folates et de vitamine B12. De même, le polymorphisme Insertion (I) / Délétion (D) du gène codant l'*ACE* semble impliqué puisque l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans différentes régions du cerveau de patients atteints de schizophrénie est augmentée.

Nous avons voulu par ce travail, rechercher une éventuelle relation entre le polymorphisme C677T du gène de la *MTHFR* et le taux plasmatique d'homocystéine d'une part et polymorphisme Insertion (I) / Délétion (D) du gène codant l'*ACE* et l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine d'autre part dans une population de schizophrène de l'Est algérien.

Patients et méthodes

Notre étude a porté sur 114 témoins et 42 schizophrènes. La recherche du polymorphisme I/D du gène de l'*ACE* a été réalisée par une simple PCR suivie d'une séparation des produits de PCR par une électrophorèse sur gel d'agarose et La mutation C677T du gène de la *MTHFR* a été détectée par PCR/RFLP en utilisant l'enzyme de restriction Hinf I.

Résultats et discussion

Nos résultats ont montré une association significative entre le sexe masculin (82.14%), le tabagisme (69.77% vs 46.55%), la prise de cannabis (39.95% vs 00%), la morbidité familiale (56.86% vs 7.41%) et les taux plasmatiques de folates. Cependant les taux de Vitamine B12 et d'homocystéine n'ont montré aucune association avec la schizophrénie.

Nous avons également retrouvé une forte association entre le génotype homozygote muté TT du gène de la *MTHFR* (57.14 % vs 5.36 %) et la schizophrénie avec des odds ratios des génotypes TT vs CC=30.87 IC (7.21-153.23) $p<0.00001$ et TT+CT vs CC=9.16 IC (3.47-24.78) $p<0.00001$.

Les fréquences génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'*ACE* étaient comme suit : 13.33 % vs 40.35%, sont hétérozygotes ID, 66.66% vs 51.75% sont homozygotes DD et 13.33 % vs 5.26% sont des homozygotes II respectivement chez les malades et les témoins. L'odds ratios I/I vs DD est non significative 1.97 (0.50-7.69) avec une $p=0.21$, par contre l'odds ratios I/I+ID vs DD est proche de la significativité 0.45 (0.20-1.04) avec une $p=0.06$.

Conclusion

Nos résultats ont montré que le génotype TT du gène de la *MTHFR* était un facteur de risque de développement de la maladie, cependant aucune association entre le polymorphisme I/D de l'*ACE* et la susceptibilité à la schizophrénie n'a été révélée. D'autres études sur des échantillons plus larges sont nécessaires pour confirmer cette constatation.

Pièce jointe : abstract assises de génétique 2022.docx

x28120 : Description clinique de 13 individus avec variant hétérozygote YY1 et signature épigénétique du syndrome de Gabriele-de Vries

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Florian Cheriak (1), Jack Reilly (2), Jennifer Kerkhof (3), Michael Levy (3), Mouna Barat-Houari (4), Kamerin M. Butler (5), Christine Coubes (6), Jennifer A. Lee (5), Gwenael Le Guyader (7), Raymond J. Louie (5), Wesley G. Patterson (5), Matthew L. Tedder (5), Mads Bak (8), Trine Bjørg Hammer (8, 9), William Craigen (10), Florence Démurger (11), Christèle Dubourg (12), Mélanie Fradin (13), Rachel Franciskovich (10), Eirik Frengen (14), Jennifer Friedman (15), Nathalie Ruiz Pallares (4), Maria Iascone (16), Doriana Misceo (14), Pauline Monin (17), Sylvie Odent (13), Christophe Philippe (18), Flavien Rouxel (6), Veronica Saletti (19), Petter Strømme (20), Perla Cassayre Thulin (21), Bekim Sadikovic (22, 3), David Genevieve (6)

1. Service de génétique clinique, Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du Développement et syndromes malformatifs du Sud-Est », CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
2. Department of Pathology and Laboratory Medicine, Western University, London, Canada
3. Molecular Diagnostics Program and Verspeeten Clinical Genome Centre, London Health Sciences and Saint Joseph's Healthcare, London, Canada
4. Autoinflammatory and Rare Diseases Unit, Medical Genetic Department for Rare Diseases and Personalized Medicine, CHU de Montpellier, Montpellier, France
5. JC Self Research Institute of Human Genetics, Greenwood, Greenwood Genetic Center, Greenwood, Etats-Unis
6. Département de Génétique Médicale, Maladies Rares et Médecine Personnalisée, CLAD ASOOR Montpellier, CHU de Montpellier, Montpellier, France
7. Service de génétique clinique, CHU de Poitiers, Poitiers, France
8. Clinical genetic department, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
9. Epilepsy Genetics and Personalized Medicine, Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark
10. Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Etats-Unis
11. Service de génétique Médicale, Centre hospitalier Bretagne-Atlantique, Vannes, France
12. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes, Rennes, France
13. Service de Génétique Clinique, Centre Référence Anomalies du Développement CLAD Ouest, CHU de Rennes, Rennes, France
14. Department of Medical Genetics, Oslo University Hospital, Oslo, Norvège
15. UCSD Departments of Neurosciences and Pediatrics, Rady Children's Institute for Genomic Medicine, San Diego, Etats-Unis
16. Laboratorio Genetica Medica, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italie
17. Département de génétique médicale, service de génétique clinique, Hôpital femme-mère-enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
18. Functional Unit of Innovative Diagnosis for Rare Diseases, CHU de Dijon, Dijon, France
19. Developmental Neurology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italie
20. Division of Pediatric and Adolescent Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norvège
21. Department of Neurology, University of Utah, Salt Lake City, Etats-Unis
22. Department of Pathology and Laboratory Medicine, Western University, London, Wallis-et-Futuna

Mots clefs : Syndrome de Gabriele-de Vries, YY1, épigénétique, méthylome, signature épigénétique, déficience intellectuelle

Résumé :

Objectif :

Le syndrome de Gabriele-de Vries (GADEVs) est une maladie génétique rare causée par des variants pathogènes hétérozygotes (faux-sens et non-sens) du gène *YY1*, et caractérisée par un retard de développement et/ou une déficience intellectuelle, une hypotonie, des difficultés d'alimentation et des particularités morphologiques. Afin d'affiner le phénotype et de mieux comprendre les bases moléculaires du syndrome, nous avons analysé les données cliniques et réalisé une analyse de méthylation de l'ADN à partir d'une série d'individus porteurs d'un variant pathogène ou probablement pathogène de *YY1*.

Méthodes :

Les données cliniques de 13 individus hétérozygotes pour un variant pathogène ou probablement pathogène d'*YY1* ont été recueillies grâce à un appel à collaboration international. Un échantillon d'ADN a été collecté pour 11 de ces individus ainsi que 2 individus précédemment rapportés dans la littérature afin de réaliser une analyse pangénomique de la méthylation de l'ADN (méthylome).

Résultats:

Nous avons mis en évidence un profil de méthylation de l'ADN spécifique du GADEVS. Le phénotype de la plupart des individus de la série était chevauchant avec les caractéristiques cliniques précédemment décrites. Nous avons également décrit un individu présentant un phénotype atypique et hétérozygote pour un variant faux-sens dans un domaine habituellement non impliqué dans le GADEVS. Le profil de méthylation de l'ADN de cet individu n'était pas compatible avec celui du GADEVS.

Conclusion :

Nous rapportons que le GADEVS a une signature épigénétique spécifique concernant la méthylation de l'ADN. De plus, nous élargissons le phénotype du GADEVS pour y inclure des cheveux fins et épars et une cryptorchidie. Enfin, nous démontrons l'utilité de l'analyse du méthylome pour l'aide à la classification des variants de YY1.

Pièce jointe : résumé YY1.docx

x28121 : Modèle d'apprentissage profond de prédiction d'expression des gènes et d'impact des mutations régulatrices

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

CAMILLE KERGALE (1), CATHERINE ANDRE (1), MARIE-DOMINIQUE GALIBERT (2), THOMAS DERRIEN (1), CHRISTOPHE HITTE (1)

1. CNRS-IGDR, CNRS UNIVERSITE RENNES1, RENNES, France

2. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU Pontchaillou, F-35000 Rennes, France, UR1 CHU IGDR, RENNES, France

Mots clefs : Deep learning, oncologie comparée, expression des gènes, prédiction, homme et chien

Résumé :

Les algorithmes d'apprentissage profond (Deep Learning -DL-) connaissent un essor considérable dans de nombreux domaines y compris la biologie et la médecine. Ces méthodes permettent d'extraire des connaissances à partir des données de génomique et de transcriptomique issues des séquençages à haut débit. De plus, il a été démontré que les stratégies DL surpassent les approches traditionnelles d'apprentissage automatique pour des tâches complexes telles que la prédiction d'expression des gènes.

Dans le cadre des travaux de l'équipe en oncologie comparée entre l'homme et le chien, nous avons utilisé et adapté l'outil Basenji basé sur un réseau de neurones convolutifs (Convolutional Neural Network -CNN-). Cet outil ayant été développé pour les données humaines, notre objectif a consisté à construire un modèle statistique spécifique de prédiction de l'expression des gènes pour le chien. En effet le chien est un modèle puissant pour l'étude des relations génotype-phénotype. Le but de notre projet est de proposer un algorithme efficace pour prédire l'impact des variations du génome non-codant sur l'expression des gènes et de prioriser les variants régulateurs associés aux maladies rares et aux cancers homologues entre le chien et l'homme.

Pour cela, nous avons collecté des données d'expression canine de type CAGE (Cap Analysis of Gene Expression) de 134 échantillons dans le cadre d'un partenariat avec le consortium Dog Genome Annotation Project (DoGA). Nous avons tout d'abord entraîné un modèle de DL basé sur l'architecture originale de Basenji. Nous avons évalué ses performances en calculant les coefficients de corrélation de Pearson entre les niveaux prédits d'expression des gènes et ceux mesurés expérimentalement par les données CAGE. Ces corrélations varient de $R=0,45$ à $0,73$ en fonction des échantillons considérés, avec un R médian de $0,54$ pour les 134 échantillons. Les performances du modèle canin étant inférieures à celles du modèle humain (R médian= $0,69$), nous avons amélioré le modèle canin en construisant un CNN plus profond incluant des couches supplémentaires de convolution et de convolution dilatée et une étape d'optimisation des hyperparamètres implémentée dans la bibliothèque du package Skopt. Nos résultats ont montré que ces optimisations ont permis d'améliorer les prédictions du modèle (R médian = $0,60$) qui rejoignent les performances de l'outil pour l'homme.

En conclusion, notre travail met en évidence le bénéfice du développement d'outils d'apprentissage profond pour modéliser par espèce les niveaux d'expression des gènes et l'impact de leurs variants régulateurs. À partir de 20 tissus communs échantillonnés dans ce projet d'oncologie comparée, notre stratégie consiste à appliquer nos modèles de DL par espèce afin de détecter des variants non-codants ayant un impact fort dans la dérégulation de l'expression des gènes orthologues conservés entre l'homme et le chien.

Pièce jointe : Assises_Genet2022_HITTE.docx

x28123 : Place de la biopsie en 2021 dans la démarche diagnostique des maladies mitochondriales

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Irina ROTARU (1), Sandrine FILAUT (1), Laura LEGRAND (1), Teresinha EVANGELISTA (2), Emmanuelle LACENE (2), Sarah LOUIS-LEONARD (3), Thierry MAISONOBE (3), Damien STERNBERG (1), Pauline GAINARD (4, 5), Vincent PROCACCIO (6), Benoit RUCHETON (1, 7)

1. Unité Fonctionnelle Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
2. Unité clinique de pathologie neuromusculaire- Institut de Myologie, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
3. Laboratoire de Neuropathologie, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
4. Service de Biochimie, AP-HP, Université Paris Saclay, CHU Bicêtre, Bicêtre, France
5. Laboratoire de biologie médicale multisites SeqOIA , FMG2025, Paris, France
6. Unité de Génétique moléculaire, CHU Angers, Angers, France
7. Unité de Génétique Constitutionnelle, Institut Bergonié - Laboratoire de Biologie, Bordeaux, France

Mots clefs : cytopathies mitochondriales, biopsie, chaîne respiratoire

Résumé :

Les maladies mitochondriales (MM) regroupent un ensemble de pathologies liées à un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM). Elles sont dues à de mutations ou délétions dans des gènes localisés soit sur l'ADN mitochondrial, soit sur le génome nucléaire. Devant des symptômes évocateurs de cytopathie mitochondriale, la démarche diagnostique classique comprend la réalisation de bilans métaboliques de screening, l'imagerie, l'étude spécifique de la chaîne respiratoire, l'histopathologie et la biologie moléculaire. Les dosages des complexes de la CRM, l'histopathologie ainsi que l'analyse de l'ADNmt sont le plus souvent réalisés sur le muscle squelettique du fait des variations d'hétéroplasmie de l'ADNmt. Ces techniques longues et délicates permettent de mettre en évidence une possible MM mais ne distinguent pas les atteintes primaires des atteintes secondaires. Seule la mise en évidence du gène causal pose le diagnostic de MM. Depuis quelques années, la place croissante du NGS tend à systématiser les analyses moléculaires en première intention sur des matrices telles que les urines ou le sang. Etant donné l'expertise nécessaire pour l'interprétation de l'histologie, la complexité du dosage des complexes de la CRM, le caractère invasif d'une biopsie et la rapidité d'obtention des résultats moléculaires, nous avons décidé d'évaluer la place de la biopsie dans la démarche diagnostique des MM en 2021. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 260 patients en utilisant plusieurs paramètres: la CRM, l'examen anatomopathologique et les résultats de biologie moléculaire, en choisissant des critères histologiques et biochimiques « évocateurs de MM ». Nous avons ensuite évalué la sensibilité et spécificité des analyses musculaires en diagnostic mais aussi pour évaluer la pathogénicité des variants de signification inconnue. Dans notre cohorte, pour 76% des cas le diagnostic moléculaire pouvait obtenu sur le sang, dans 6% des cas sur un autre tissu comme les urines et pour les 18% les variants n'étaient détectés que sur l'ADN extrait du muscle. Notre étude a montré que la CRM est spécifique et peu sensible à l'inverse de l'étude histologique mais que dans les deux cas ces analyses ont une forte valeur prédictive négative (90%) mais une faible valeur prédictive positive (32%). Elles permettent d'avoir des arguments forts pour poursuivre les explorations moléculaires par un génome, lorsque les panels (non exhaustifs) sont négatifs. En ce qui concernant les VSI étudiés, l'étude fonctionnelle de la CRM a permis d'appuyer la pathogénicité de la mutation dans 42% des cas. La biopsie musculaire ne se situe plus forcément en amont des études moléculaires mais les complète lorsque celles-ci sont négatives. Elle reste tout de même essentielle pour le diagnostic de délétions uniques de l'ADNmt qui ne sont détectables que sur des ADN extraits de muscle et est utile dans le diagnostic des MM à présentation musculaire (diagnostic différentiel).

x28124 : STARK: Stellar Tools from raw sequencing data Analysis to variant RanKing

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Antony Le Behec (1), Jean-Baptiste Lamouche (2), Vincent Zilliox (3), Mateusz Rauch (2), Sinthuja Pachchek (4), Victor Grentzinger (2), Amandine Velt (5), Thomas Lavaux (2), Samuel Nicaise (2), Jean Muller (2, 6)

1. Unité Fonctionnelle de Bioinformatique Médicale appliquée au diagnostic, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, STRASBOURG, France
2. Unité Fonctionnelle de Bioinformatique Médicale appliquée au diagnostic, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. pRED Informatics, Digital Biomarkers, Roche, Basel, Suisse
4. Translational Neuroscience group & Genome Analysis Group – Bioinformatics Core, Luxembourg Center for Systems Biomedicine, Belvaux, Luxembourg
5. Santé de la vigne et de la qualité du vin, Université de Strasbourg, Colmar, France
6. Laboratoire de Génétique Médicale, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : Next generation sequencing, Bioinformatics pipeline, Docker, Human genetics, Oncology

Résumé :

STARK (Stellar Tools from raw sequencing data Analysis to variant RanKing) is a sequencing data analysis environment designed for health data handling following international and national (French) recommendations. The main objective is to provide next generation sequencing analysis in a robust, controlled and flexible framework from the sequencer to the end-user. Mainly designed for targeted experiments (e.g. panel or whole exome), STARK allows the analysis of raw, demultiplexed or aligned sequencing data (BCL, FASTQ, BAM, CRAM), and generates annotated result files (VCF, TSV) and a metrics report (HTML).

STARK consists of a main structure (STARK-Core) defining the general analysis environment configuration and additional modules (STARK-Modules) such as the process monitoring, quality control (reference sample), visualization (IGVWeb). Based on containerization technology (Docker), STARK provides services allowing command line, application-programming interface (API) or automatic (listener) execution of pipelines, implemented through dependency graphs based on specific predefined rules (Makefiles). Together, these technologies allow robust computer resources management and easy customized pipeline configurations.

STARK performs demultiplexing (Illumina), alignment, post-alignment (duplicates marking, realignment, recalibration, primers clipping), variant calling, annotation and prioritization based on a collection of reference and homemade tools (e.g. GATK, MuTect2, VarScan, CANOES, AnnotSV, HOWARD, ANNOVAR, snpEff...). Automation can be done using either the Illumina SampleSheet or a json file. A typical STARK analysis includes an application defining pipeline parameters (e.g. callers, databases, thresholds...), a target design (sequenced regions), virtual gene panels (biological target) and optionally reference transcripts. A keywords system (tags) has been designed to allow users adding metadata to any sample/analysis (e.g. gender, pathology, pipelines, specific modules) and easily piloting the automation process.

The available applications have been developed and tested for capture, amplicon and UMI (Unique Molecular Barcode) technologies, with Illumina, Multiplicom, Agilent and Twist Bioscience kits. These applications can detect constitutional or somatic variations (SNV/indels), low allelic frequency mosaics, as well as copy number variants, and provide detailed metrics and report to facilitate validation. Log files allow a strict version reporting (pipeline configuration, software, databases) for a given analysis, and thus facilitates troubleshooting as well as accreditation.

It has been successfully applied to many human genetics (rare diseases and cancer) data in diagnostic setup (PMID:30838594, 33809228) covering > 10,000 samples and > 14 billion bases but also in research setup (PMID:34203883, 29688594, 32361989, 33169370). STARK is freely available under the GNU AGPL3 licence (<http://github.com/bioinfo-chru-strasbourg/STARK>).

x28126 : Identification d'un nouveau cas de syndrome métabolique avec diabète atypique précoce lié à un variant faux-sens du gène ZMPSTE24

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lauriane Le collen (1, 2), Martine Vaxillaire (3, 4), Céline Lukas Croisier (5), Philippe Froguel (3, 4), Brigitte Delemer (1, 6), Camille Desgrouas (7), Nathalie Bonello-Palot (8), Catherine Badens (8), Amélie Bonnefond (2, 4)

1. Diabétologie endocrinologie, CHU REIMS, Université de Reims, Reims, France
2. Inserm/CNRS UMR 1283/8199, Institut Pasteur de Lille, Lille, France
3. Inserm/CNRS UMR 1283/8199, EGID, Institut Pasteur de Lille, Lille, France
4. , Université de Lille, Lille, France
5. Diabétologie endocrinologie, CHU REIMS, Université de Reims Champagne Ardenne, Reims, France
6. CRESTIC EA 3804, UFR Sciences Exactes et Naturelles, Moulin de La Housse, BP 1039, 51687, CHU REIMS, Université de Reims Champagne Ardenne, Reims, France
7. MMG, Université d'Aix Marseille , Aix Marseille , France
8. MMG, Université d'Aix Marseille , Aix Marseille, France

Mots clefs : diabète, syndrome métabolique, ZMPSTE24

Résumé :

Le gène *ZMPSTE24* code la seule métallo-protéase responsable de la maturation de la prélamine A en lamine A par le clivage des 15 derniers AA en C-terminal et l'élimination du groupement farnésyl porté par l'un de ces résidus. Les défauts de production de cette métallo-protéase, résultant de mutations perte de fonction sont associés à des dermopathies restrictives et des dysplasies acro-mandibulaires.

En 2016, un variant faux sens p.Leu438Phe de *ZMPSTE24* a été rapporté chez un patient présentant un syndrome cardio-métabolique associé à un diabète de type 2 d'apparition précoce, une cardiomyopathie dilatée, une obésité tronculaire et une stéatose hépatique (*Galant et al*, 2016). Ce patient était originaire du territoire des Iles Wallis et Futuna. Une étude fonctionnelle *in vitro* approfondie du variant dans les fibroblastes du patient avait permis de mettre en évidence une diminution de l'activité de maturation de la prélamine en lamine A ainsi qu'une sénescence accélérée et un taux d'anomalies nucléaires élevé.

Récemment, nous avons exploré par séquençage d'exome une patiente de 40 ans, présentant un phénotype comprenant un diabète de type 2 à 35 ans associé à une obésité tronculaire (indice de masse corporelle [IMC] à 36 kg/m²) et une stéatose hépatique. Nous avons mis en évidence le même variant p.Leu438Phe décrit en 2016 et un variant de signification incertaine du gène *LRP6* (p. Asn1036Ser) impliqué dans des formes familiales et/ou précoces de maladies coronariennes (*Jian Guo et al* 2016 ; *Yujun Xu et al*, 2014) et de syndrome métabolique (*Singh R et al*, 2013). Une étude des fibroblastes de la patiente est en cours pour confirmer la présence d'anomalies nucléaires et la sénescence accélérée liées à la mutation p.Leu438Phe de *ZMPSTE24*.

La patiente est également originaire de Wallis mais n'est pas apparentée de façon directe au premier patient décrit. L'obésité au sein de sa famille semble survenir de plus en plus tôt dans les générations successives, avec notamment un des enfants qui présente un poids de 70 kg à l'âge 8 ans.

Une étude familiale est actuellement en cours, notamment chez la sœur de la patiente présentant un diabète de type 2 récent (à l'âge de 27 ans) et une obésité morbide évoluant depuis la puberté (IMC à 48kg/m²).

Cette nouvelle description suggère la présence d'une mutation récurrente pathogène dans la population de Wallis et Futuna avec un possible effet fondateur et qui reste à confirmer sur un échantillon de personnes plus conséquent.

x28127 : Des variants de novo du gène *PCBP1* codant la poly(rc)-binding protein 1 responsables de troubles neurodéveloppementaux

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Thomas Besnard (1, 2), Florence Desprez (3), Virginie Vignard (2), Benjamin Cogné (1, 2), Wallid Deb (1, 2), Sylviane Marouillat (3), Jennifer Posey (4, 5), James R. Lupski (4, 5), Xiaofei Song (6), Anne Slavotinek (7), Hane Lee (8), Ingrid van de Laar (9), Patricia Dickson (10), Sérgio B. Sousa (11), Xavier M. Belinda (11), Pedro M. Maia Almeida (11), Richard Redon (2), Stéphane Bézieau (12, 2), Bertrand Isidor (12, 2), Frédéric Laumonnier (13, 3), Sébastien Küry (12, 2)

1. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
2. L'institut du thorax, INSERM, CNRS, UNIV Nantes, Nantes, France
3. UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France
4. Department of Molecular and Human Genetics ; Department of Pediatrics ; Human Genome Sequencing Center, Baylor College of Medicine, Houston, Etats-Unis
5. , Texas Children's Hospital, Houston, Etats-Unis
6. Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Etats-Unis
7. Department of Pediatrics, University of California, San Francisco, Etats-Unis
8. Department of Human Genetics, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, Los Angeles, Etats-Unis
9. Department of Clinical Genetics, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Pays-Bas
10. Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, Torrance, Etats-Unis
11. Medical Genetics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
12. Service de Génétique médicale, CHU Nantes, Nantes, France
13. Service de Génétique, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Tours, France

Mots clefs : *PCBP1* ; déficience intellectuelle ; trouble du spectre autistique ; arborisation dendritique

Résumé :

Le facteur d'épissage poly(rc)-binding protein 1 (*PCBP1*) est un membre clé de la famille des hnRNP E (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein E). Outre son rôle de suppresseur de tumeur, *PCBP1* a également été impliqué dans la régulation de gènes principalement exprimés dans le système nerveux central.

Grâce à une étude collaborative internationale, nous avons identifié par séquençage d'exome 7 variants pathogènes *de novo* (4 variants conduisant à des codons stop prématurés et 3 variants faux-sens) dans le gène *PCBP1* chez des individus (6 hommes et 1 femme) présentant une déficience intellectuelle avec des troubles du spectre autistique, associés à des symptômes variés.

Pour comprendre l'impact des variants de *PCBP1* sur les processus neuro-développementaux, nous avons analysé des cultures primaires neuronales matures préparées à partir d'hippocampes de souris embryonnaires, et surexprimant les formes sauvages et mutantes de *PCBP1*. Cette étude a révélé une localisation subcellulaire dendritique fortement diminuée pour un variant (E56fs), et une altération de l'arborisation dendritique des neurones surexprimant les autres variants testés (K160T, P182S, Q184* et N303D) de *PCBP1*, par rapport aux paramètres obtenus avec la protéine *PCBP1* sauvage. Ces résultats sont en faveur d'un effet délétère de ces variants sur la fonction de *PCBP1*, et de leur implication neurodéveloppementale. Cette étude a permis d'identifier et de caractériser des variants rares du gène *PCBP1* comme responsables d'un syndrome neuro-développemental comprenant une déficience intellectuelle et des troubles du spectre autistique.

x28128 : Impact du pipeline bioinformatique et de l'outil employé pour prédire la pathogénicité de variants génétiques sur l'analyse d'un panel de gènes dans une étude cas-témoin : application à l'étude GENESIS sur la prédisposition au cancer du sein

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sophia Murat El Houdigui (1), Elodie Girard (1), Séverine Eon-Marchais (1), Marie-Gabrielle Dondon (1), Juana Beauvallet (1), Noura Mebirouk (1), Dorothée Le Gal (1), Robert Olasso (2), Céline Baulard (2), Marie-Thérèse Bihoreau (2), Anne Boland-Augé (2), Jean-François Deleuze (2), . GENESIS (1), Nicolas Servant (1), Dominique Stoppa-Lyonnet (3, 4), Nadine Andrieu (1), Fabienne Lesueur (1)

1. Inserm, U900, Institut Curie, Université PSL, Mines ParisTech, Paris, France
2. Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Université Paris-Saclay, CEA, Evry, France
3. Service de Génétique, Institut Curie, Paris, France
4. Inserm, U830, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : cancer du sein, prédisposition génétique, NGS, variant, pipeline bioinformatique

Résumé :

Les pipelines bioinformatiques d'analyse de données de séquençage haut débit dans le contexte de la génétique constitutionnelle réalisent une chaîne d'analyses qui combine des outils pour annoter et prioriser les variants. La plupart des variants d'intérêt détectés par séquençage de l'exome ou de panels de gènes sont des variants faux-sens. Dans les études épidémiologiques, la validation expérimentale de ces variants pour montrer leur effet délétère sur la fonction de la protéine est souvent irréalisable faute de moyens. Pour y remédier, de nombreux outils *in silico* ont été développés pour prédire la probabilité qu'un variant soit délétère et donc qu'il puisse modifier le risque de développer la maladie.

Notre objectif est d'évaluer comment le choix des outils d'annotation, de filtration et d'interprétation des variants peut influencer sur les résultats d'une étude cas-témoin et sur la sélection des individus à inclure dans les études familiales.

Nous avons évalué l'impact de ces choix en utilisant les données de l'étude cas-témoin GENESIS dont l'objectif est d'identifier de nouveaux gènes de prédisposition au cancer du sein. L'étude inclut 1207 femmes atteintes d'un cancer du sein, sans variant pathogène identifié sur *BRCA1* ou *BRCA2* et ayant une sœur atteinte de cancer du sein ainsi que 1199 femmes indemnes de cancer.

Les premières estimations de risque de cancer du sein associé à un variant rare (tronquant ou faux-sens avec un score CADD ≥ 20) ont montré un risque augmenté pour les gènes *ATM*, *CHEK2* et *PALB2* (Girard et coll. Int J Cancer 2019), avec un odds ratio (OR) pour un variant faux-sens de 1,6 pour *ATM*, 2,4 pour *CHEK2* et 3,5 pour *PALB2* et un OR pour un variant tronquant de 17,4 pour *ATM*, 5,8 pour *CHEK2* et 3,6 pour *PALB2*.

Nous avons ré-analysé ces données avec un nouveau pipeline utilisant des outils plus récents pour filtrer et annoter les variants. Dans les trois gènes, ce pipeline identifie 255 variants de fréquence allélique inférieure à 0.5% (63 tronquants et 192 faux-sens délétères selon CADD) contre 243 variants identifiés par l'ancien pipeline (55 tronquants, 188 faux-sens). Dix-huit nouveaux variants (27 porteuses) sont détectés et 9 variants ne sont pas retrouvés (15 porteuses). Dans la nouvelle analyse, les estimations des risques semblent varier. L'OR pour un variant faux-sens est de 1,5 pour *ATM*, 2,2 pour *CHEK2* et 3,8 pour *PALB2* et l'OR pour un variant tronquant est de 9,8 pour *ATM*, 4,2 pour *CHEK2* et 5,1 pour *PALB2*.

Ces résultats préliminaires montrent que le pipeline bioinformatique et l'approche choisie pour prédire la pathogénicité des variants sont déterminants pour identifier les porteuses d'un variant probablement délétère et pour estimer les risques de cancer associés aux gènes des tests multigènes. Les analyses pour ré-estimer les risques associés aux 110 autres gènes de la réparation de l'ADN séquencés dans GENESIS avec le nouveau pipeline et différents outils de prédiction (MetaSVM, REVEL, VEST4, PON-P2) sont en cours.

Pièce jointe : Abstract_Murat_Lesueur.docx

x28130 : Identification of potential new genes involved in autosomal recessive forms of Parkinson's disease**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Christelle Tesson (1), Aurélie Honoré (1), Hélène Bertrand (1), Valérie Drouet (1), Suzanne Lesage (1), Alexis Brice (1)

1. Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : Parkinson disease, Biological pathway, PSMF1**Résumé :**

Objective

The aim of the work is to identify new genes involved in autosomal recessive (AR) early-onset (EO, > 40 years) Parkinson disease (PD), using consanguineous PD families and applying genotyping on DNA microarrays and NGS technologies.

Background

Parkinson disease (PD) affects 1% of the population above 65 years. It is characterized by the triad of symptoms: tremor, rigidity, and bradykinesia. To date, more than 10 validated genes have been identified, associated with either autosomal dominant (AD) or recessive (AR) forms of PD. However, the identified genes associated with EO AR PD only explain 45%, other genes remain to be discovered.

Material and Methods

We selected 86 families (94 individuals) that fulfilled the following criteria:

- Age at onset ≤ 55 years
- Confirmed consanguinity
- Excluded for mutations in known AR PD associated-genes

We performed exome sequencing and looked for rare homozygous variants, predicted to be pathogenic and rare in the public databases (MAF < 1%).

Results

Using a series of 86 families with confirmed consanguinity, we looked for homozygous loss of function or missense mutations predicted deleterious in region of loss of heterozygosity. Then we first focused on variant shared by at least two families. We identified mutations in *PSMF1* an interactor of *FBXO7*. In one families, it remains only this variant moreover both mutations code for amino acid highly conserved upon evolution.

Most of the candidate's genes are private genes highlighting genetic heterogeneity of PD. Therefore, in a second time we hypothesized that some candidate's genes can be involved in a common pathway. Using ClusterProfiler we performed GO term enrichment analyses, then we were able to grouped together some genes and were able to see an statistical enrichment in autophagy pathway.

Conclusions

We identified a strong candidate gene for AR-PD: PSMF1. Further functional data are needed to strengthen the role of this gene in PD, possibly affecting the proteasome activity and α -synucleine aggregation. We will also continue to investigate pathway analyses in order to identify candidates for PD in our families.

x28131 : Un nouveau polymorphisme d'ARRB1 lié à la liaison à un facteur de transcription est associé à la rémission de six mois après le traitement aux antidépresseurs dans la cohorte de patients déprimés, METADAP

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Kenneth CHAPPELL (1), Abd El Kader AIT TAYEB (1, 2), Romain COLLE (1, 2), Jérôme BOULIGAND (3, 4), Khalil EL-ASMAR (1, 5), Laurent BECQUEMONT (1, 6), Emmanuelle CORRUBLE (1, 2), Céline VERSTUYFT (1, 3)

1. MOODS, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France
2. Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France
3. Service de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France
4. Unité Inserm UMRS 1185, Physiologie et Physiopathologie Endocrinienne, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France
5. Department of Epidemiology and Population Health, American University of Beirut, Beirut, Liban
6. Centre de recherche clinique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France

Mots clefs : Pharmacogenetics, Major Depressive Disorder, β -arrestin, ARRB1, antidepressant drugs

Résumé :

Contexte : la dépression majeure unipolaire est la cause principale de handicap dans le monde entier. Les effets des antidépresseurs (AD), le traitement principal de la dépression, peuvent être influencés par des facteurs génétiques. La protéine β -arrestin 1, qui joue un rôle dans la signalisation des récepteurs, est un biomarqueur potentiel pour la réponse aux traitements ADs.

Méthodes : une analyse exhaustive du gène codant pour la protéine β -arrestin 1, *ARRB1*, a été réalisée pour sélectionner des variants génétiques dans les exons, les introns et les régions 5' et 3' non-traduites et pour analyser leurs associations à la réponse aux traitements ADs dans METADAP, une cohorte de patients déprimés et traités par les antidépresseurs pendant six mois. Trois cent quatre-vingt-dix-sept patients souffrant un épisode dépressif caractérisé actuelle ont été évalués à l'inclusion, avant l'introduction du traitement AD (M0), puis après 1 mois (M1), 3 mois (M3) et 6 mois (M6) de traitement AD.

Résultats : en total, 1.130 variants génétiques ont été détectés par le séquençage de nouvelle génération d'Illumina en utilisant un panel de pharmaco-gènes. Parmi eux, 772 ont passé un contrôle de qualité (CQ), 76 avaient une fréquence de l'allèle mineure (FAM)>14% et 8 polymorphismes ont été annotés d'avoir un impact sur la liaison à un facteur de transcription par la base de données, RegulomeDB. Une analyse de burden génétique des 772 variants génétiques qui ont passé le CQ et le sous-groupe de 696 variants génétiques avec une FAM<14% étaient significatifs en expliquant le changement de scores de l'échelle de dépression de Hamilton 17 items (HDRS) pendant le suivi. Entre les 8 polymorphismes annotés, les porteurs de l'allèle de référence (A) du polymorphisme rs536852 avaient un score moyen de HDRS significativement baissé et un taux de rémission significativement élevé par rapport aux porteurs homozygotes de l'allèle d'alternatif (G) à M6.

Conclusions : ces résultats suggèrent que des variants génétiques du gène d'*ARRB1* peuvent influencer la réponse aux traitements ADs. Des analyses plus approfondies dans d'autres populations aideraient à vérifier la conclusion de cette étude.

Pièce jointe : Abstract_ARRB1_Assises-de-genetiques-2022_FR.docx

x28134 : Evolution de la trousse commerciale J-Boy-Duplex® utilisée au laboratoire pour le génotypage RHD fœtal sur sang maternel

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Emmanuelle GUINCHARD (1), Corinne CHABRE (1), Christine TROTEL (2), Sandrine GROLLEAU (2), Sarah ANZIZ FAZAL (3)

1. laboratoire immuno-hématologie Lyon-GHE, EFS AURA, BRON, France
2. laboratoire immuno-hématologie Lyon-GHE, EFS AURA, Bron, France
3. Laboratoire IHE-Délivrance, Etablissement Français du Sang, BRON, France

Mots clefs : DPNI, génotypage RHD, foetal, Duplex

Résumé :

Introduction la réalisation du génotypage RHD fœtal permet d'évaluer le risque de maladie hémolytique fœtale et donc d'optimiser la prise en charge obstétricale des femmes RH:-1 allo-immunisées, par une méthode simple, fiable et peu invasive. En l'absence d'allo-immunisation, cet examen permet également d'éviter dans 30% des cas une injection d'immunoglobulines anti-RH1.

Patientes et méthodes le kit commercial JBoy® DUPLEX a été mis en place au laboratoire EFS site de Lyon GHE à la place du kit simplex : les mêmes exons 5, 7 et 10 sont amplifiés par PCR en temps réel utilisant la technologie TAQMan. Un ADN de maïs est toujours utilisé en contrôle de chaque échantillon.

Lors de la mise au point du test au laboratoire, les résultats de génotypage ont été comparés au phénotype RH1 à la naissance et à la méthode SIMPLEX.

Une adaptation de la méthode est apportée consistant à effectuer les analyses en DUPLICATE.

Résultats la validation de méthode effectuée en portée B a permis d'évaluer plusieurs paramètres dont la sensibilité, la spécificité de la méthode ainsi que la valeur prédictive négative et la détection des formes variantes fréquentes.

L'analyse de risques résiduels a permis de mettre en évidence les limites réelles de la méthode, principalement liés à la faible concentration d'ADN fœtal ainsi qu'à l'adaptation des quantités de réactifs et a permis d'affiner les critères d'interprétation biologique.

Le laboratoire a été accrédité la première fois en 2013 pour cet examen.

Conclusions ce kit reste simple d'utilisation à l'instar du kit SIMPLEX et doit permettre d'optimiser les runs de PCR.

x28138 : SARS-CoV-2 & Séquençage NGS : une comparaison de méthodes haut débit

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Zuzana Gerber (1), Christian Daviaud (1), Damien Delafoy (1), Florian Sandron (1), Jonathan Mercier (1), Kazali Alidjinou (2), Laurence Bocket (2), Vincent Meyer (1), Anne Boland (1), Robert Olaso (1), Jean-François Deleuze (1)

1. Centre National de Recherche en Génomique Humaine, CEA, Evry, France
2. Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille, France

Mots clefs : COVID-19, whole genome sequencing, next-generation sequencing, short-read sequencing, benchmarking, target enrichment, amplicon sequencing, hybridization capture, variant of concern.

Résumé :

The COVID-19 pandemic caused by the new Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) continues to threaten public health and burden healthcare systems worldwide. Whole SARS-CoV-2 genome sequencing has become essential for epidemiological monitoring and particularly for identification of new variants, which could represent a risk of increased transmissibility, virulence, or resistance to vaccines or treatment. Different next-generation sequencing approaches have been applied in SARS-CoV-2 sequencing, each with different ability to provide whole genome coverage without gaps and to reliably detect new variants. In this study, we compared the performance of three target enrichment methods – two multiplex amplification and one hybridization capture – using real patient samples of nasopharyngeal swabs. We applied these target enrichment methods to the same set of nasopharyngeal patient samples (N = 93) in high-throughput mode. We discuss each method's potential for scaling up, with the hope to help accelerate prospective programmes of large-scale genomic surveillance of SARS-CoV-2 worldwide.

Pièce jointe : 20210929_Gerber_Assises_Abstract-28138.pdf

x28140 : Spectre phénotypique lié à ARF1 : 1ère cohorte mondiale et analyse fonctionnelle des variants.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jean-Madeleine de Sainte Agathe (1, 2), Ben Pode-Shakked (3, 4), Sophie Naudion (5), Boris Keren (1, 2), Céline Poirsier (6), Fowzan Alkuraya (7), Brahim Tabarki Melaiki (8), Eric Bend (9), Kellie Davis (10), Michelle Thompson (11), Emily Bryant (12), Matias Wagner (13), Iris Hannibal (14), Lerica Lendberg (15), Martin Krenn (16), Kristen Wigby (17), Maria Iascone (18), Maria Cereda (19), Oana Caluseriu (20), Timothy Tidwell (21), Melanie Brugger (22), Katharina Vill (23), Francois-Dominique Morneau-Jacob (24), Oana Caluseriu (20), Wendy Chung (25), Kathryn Weaver (26), Bimal Chaudhari (27), Brandon Stone (27), Katie Burns (28), Rachel Li (28), Rolf Stottmann (29), Aurélien Trimouille (5)

1. Département de Génétique Médicale du GHU AP-HP. Sorbonne Université, Sorbonne Université, PARIS, France
2. Laboratoire de Biologie Médicale Multi-Sites SeqOIA (PFMG2025), LBMMS SeqOIA, PARIS, France
3. Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel Aviv, Israël
4. Division of Developmental Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Etats-Unis
5. Service de Génétique Médicale, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France
6. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Reims, Reims, France
7. Developmental Genetics Unit, King Faisal Specialist Hospital and Research Center, Riyadh, Arabie saoudite
8. Department of Pediatrics, Prince Sultan Military Medical City, Riyadh, Arabie saoudite
9. PreventionGenetics, PreventionGenetics, Marshfield, Etats-Unis
10. Division of Medical Genetics, Royal University Hospital, Saskatoon, Canada
11. Greg Cooper's Laboratory, HudsonAlpha Institute for Biotechnology, Huntsville, Etats-Unis
12. Department of Pediatrics, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Etats-Unis
13. Institute of Neurogenomics, Helmholtz Zentrum Munich, Munich, Allemagne
14. Department of Pediatrics, University Hospital München, Munich, Allemagne
15. , Rady Children's Institute for Genomic Medicine, San Diego, Etats-Unis
16. Department of Neurology, Medical University of Vienna, Vienne, Autriche
17. , Rady Children's Institute for Genomic Medicine, San Diego, Etats-Unis
18. Laboratorio di Genetica Medica, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italie
19. Ambulatorio di Genetica, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italie
20. Department of Medical Genetics, University of Alberta, Edmonton, Canada
21. , ARUP Laboratories, Salt Lake City, Etats-Unis
22. , Technical University of Munich, Munich, Allemagne
23. Fachbereich Neuromuskuläre Erkrankungen und klinische Neurophysiologie, Dr. von Haunersches Kinderspital, Munich, Allemagne
24. Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, Canada
25. Clinical Genetics, Columbia University, New York, Etats-Unis
26. UC Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Etats-Unis
27. Genetics and Genomic Medicine, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Etats-Unis
28. , Sanford Children's Specialty Clinic, Sioux Falls, Etats-Unis
29. Nationwide Children's Hospital, Institute for Genomic Medicine, Columbus, Etats-Unis

Mots clefs : ARF1, déficience intellectuelle, hétérotopie nodulaire périventriculaire

Résumé :

La migration neuronale corticale (MNC) nécessite une fine régulation des interactions intercellulaires par l'orchestration de trafics vésiculaires de sécrétion et d'endocytose. La perturbation de ces voies d'endo et d'exocytose définit un sous-groupe dans l'ensemble plus vaste des anomalies de MNC (*ARFGEF2*, MIM#605371 ; *CDC42*, MIM#116952 ; *FLNA*, MIM#300017 ; *ERMARD*, MIM#615532 ; *DCHS1*, MIM#603057 ; *FAT4*, MIM#612411) associant déficience intellectuelle (DI), épilepsie, microcéphalie et hétérotopie nodulaire périventriculaire (HNP).

L'ADP-ribosylation factor 1 (Arf1) est un acteur central de ces voies assurant le maintien des jonctions cellulaires et l'adhésion focale, via d'une part son activation directe par ArfGEF2 et d'autre part son rôle de régulateur de l'endocytose Cdc42 dépendante. *ARF1* a été identifié comme gène candidat pour une forme dominante de DI, associée à des HNP chez 4 patients (PMID:28868155;34353862).

Nous décrivons ici une cohorte de 15 nouveaux patients atteints de DI et porteurs de variants hétérozygotes dans *ARF1*. Leur description clinique, adossée aux 4 cas déjà décrits, permet de caractériser pour la première fois une vue d'ensemble du spectre phénotypique associé à *ARF1*.

De manière intéressante, notre étude révèle que l'HNP n'est pas constante puisqu'elle n'a été objectivée que chez 7/19 individus. La DI est constante, mais de sévérité variable. En effet, le retard de langage est constant, mais 4/14 individus sont capables de former des phrases. Le retard moteur est presque constant (11/12). Nous détaillons les autres atteintes, microcéphalie, anomalies variables à l'IRM, épilepsie, retard de croissance post-natal, troubles du comportement ainsi que des rares atteintes hépatiques ou cutanées. Ces dernières atteintes extra-neurologiques suggèrent que Arf1 a possiblement d'autres rôles que de participer à la migration neuronale.

Une analyse fonctionnelle montre que les principaux faux-sens de la cohorte sont responsables d'une diminution de l'activation nucléotidique de Arf1. Par ailleurs, l'analyse de prédiction d'impact structural est en faveur d'effets délétères sur plusieurs domaines 3D de Arf1 (switch conformationnel, homodimérisation, liaison GDP, etc...).

Le mécanisme physiopathologique de la DI associée à *ARF1* est actuellement incertain. La présence d'une DI chez les 2 individus porteurs de variants tronquants de *ARF1* semblent être en faveur d'un mécanisme par haploinsuffisance. La petite taille de *ARF1* est cependant une limite à la prédiction de son intolérance à la perte de fonction, basée seulement sur la présence de variants ponctuels non-sens dans gnomAD. Toutefois, 11 porteurs sains hétérozygotes pour des variants perte de fonction (non-sens, frameshift, grande délétion) ont été rapportés, suggérant une pénétrance incomplète de l'haploinsuffisance.

Nous caractérisons ici le spectre phénotypique du gène *ARF1* dans une forme dominante de DI avec ou sans HNP, et avec un hot-spot mutationnel sur l'arginine en position 99.

x28141 : Syndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) par mutation cryptique rare au locus DHCR7: conséquences pratiques pour le diagnostic prénatal (DPN) d'un syndrome malformatif d'origine métabolique.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Laëtitia Boidin-Ceschini (1), Geneviève Quenum Miraillet (2), Olivier Farchi (3), Myrtille Spentchian (4), Igor Deryabin (5), Mathilde Lefebvre Becmeur (6), Camille Louvrier (7), Julie Galimand (7), Florence Lesot (1), Nathalie Laquay (8), Marie Le Meur (9), Sophie Delahaye (9), Odile Rigal (10), Solveig Heide (4), Delphine Heron (11), Irina Giurgea (7), Marie Legendre (7), Antonin Lamazières (12), Pascale Benlian (13, 1)

1. U4M (Unité de Médecine Moléculaire des Maladies Métaboliques)- Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Lille, LILLE, France
2. Génétique Chromosomique, Hôpital Armand Trousseau, APHP, Sorbonne Université, Paris, France
3. Institut de Biochimie Biologie Moléculaire, CHU de Lille, LILLE, France
4. Génétique Médicale, GH Pitié Salpêtrière, APHP, Paris, France
5. Foeto-Pathologie, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France
6. Génétique Moléculaire, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France
7. Génétique Moléculaire, Hôpital Armand Trousseau, APHP, Sorbonne Université, Paris, France
8. U4M (Unité de Médecine Moléculaire des Maladies Métaboliques)- Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Lille, LILLE, France
9. Gynécologie Obstétrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France
10. Biochimie , Hôpital Robert Debré, Paris, France
11. Génétique Médicale, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France
12. Biochimie Biologie Moléculaire, Hôpital Saint Antoine, APHP, Sorbonne Université, Paris, France
13. EGID (European Genomic Institute for Diabetes) - UMR 1283, Université de Lille, LILLE, France

Mots clefs : Biogénèse des stérols, 7-Déhydrocholestérol réductase, Métabolomique, Génétique moléculaire, Séquençage génomique, Mutation cryptique d'épissage.

Résumé :

Introduction

Le syndrome malformatif de Smith-Lemli-Opitz (SLO) résulte d'une perte de fonction du gène DHCR7 (ORPHA818) qui code pour la 7-Déhydrocholestérol (7-DHC) Réductase, dernière étape de biosynthèse du cholestérol. Les mutations prévalentes (> 1‰) en France sont causales de SLO sévère à révélation anténatale à SLO fruste post-natal, selon la sévérité du déficit enzymatique. Dans tous les cas, les taux de 7-DHC sont hautement prédictifs avec un génotype positif identifié dans > 95% des cas de SLO biologiquement positif, permettant le DPN à un stade précoce de grossesse.

Objectifs

Décrire la stratégie diagnostique qui permet de proposer un DPN en cas de discordance phénotype/génotype par mutation cryptique (»2% des cas) au locus DHCR7 chez le cas index.

Méthodes

Séquençage Sanger de DHCR7 (*LRG_340*) sur produit PCR; Séquençage NGS (Agilent/Illumina) ciblé sur 11 loci majeurs de la biogénèse du cholestérol; Variant call: Gensearch (Phenosystems); RT-PCR+Séquençage: test d'épissage. Analyse de fragment sur 17 microsatellites (contamination maternelle). Tri et culture villositaire. Dosage du 7-DHC par HPLC en dépistage et par GC-MS (7-DHC+8-DHC) pour le DPN.

Résultats

Discordance phénotype/génotype. Le cas index présentait un tableau typique de SLO, à l'échographie dès 20SA ayant conduit à une IMG à 29SA+1J. L'examen fœto-pathologique retrouvait: un retard de croissance sévère, une dysmorphie faciale, des membres, des extrémités, pulmonaires et urogénitales avec des taux amniotiques extrêmes de 7-DHC=105,7µmol/L (200X). Il n'y avait ni consanguinité parentale, ni antécédent familial de SLO ou maternel de fausse couche spontanée (G1P0).

L'ADN fœtal ne présentait qu'une mutation pathogène de l'exon 6 de DHCR7 d'origine maternelle (c.440G > A;p.Gly147Asp) décrite réduire l'activité enzymatique et cause récurrente de SLO en Europe. L'analyse NGS a identifié un microréarrangement génomique: *DHCR7:c.[98+220_98+222delinsTATCTTTCT];[98+220_98+222=]*. Ce variant non décrit

pourrait créer un site d'épissage accepteur voire un pseudo-exon au sein de l'intron 3, privant l'enzyme de l'essentiel de sa séquence (étude fonctionnelle en cours). C'était le seul variant hétérozygote de DHCR7 d'origine paternelle, au regard de l'absence d'haplotype informatif, de gros réarrangement génique ou de variant pathogène par effet de complémentation sur les loci testés impliquant la biosynthèse du cholestérol.

Diagnostic prénatal sur antécédent familial de SLO. Pas d'anomalies morphologiques ou de développement fœtal à l'échographie à 12SA. L'analyse des cellules trophoblastiques au terme de 13SA+4j, indemnes de contamination par cellules maternelles, montrait l'absence de 7-DHC et 8-DHC et un rapport 7+8-DHC/cholestérol: normal. Seul l'allèle maternel était détecté à l'état hétérozygote, témoignant d'un fœtus indemne de SLO.

Conclusion

En cas de mutation cryptique rare au locus DHCR7 un DPN de SLO peut être proposé par une approche combinant métabolomique et génomique moléculaire.

Pièce jointe : Assises Génétique-2022.pdf

x28142 : Variations génétiques et épigénétique du gène BDNF dans l'anorexie mentale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Gilles Maussion (1, 2), julia clarke (1, 3), philip gorwood (1, 3), Nicolas Ramoz (1)

1. INSERM U1266, Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, Paris, France

2. McGill University, The Neuro's Early Drug Discovery Unit (EDDU), Montréal, Canada

3. Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France

Mots clefs : Biomarqueur, Dosage, Méthylation de l'ADN, Neuropsychiatrie, SNP, Trouble des conduites alimentaires

Résumé :

L'anorexie mentale (AN) est un trouble psychiatrique chronique sévère résultant d'habitudes alimentaires anormales et de comorbidités mentales et psychologiques, dont la dépression. La prévalence de l'AN est élevée (0,5%). L'AN apparaît essentiellement chez les adolescentes et les jeunes adultes. Son taux de mortalité, par dénutrition ou suicide, est dramatique avec 10% de décès. Il n'y a pas de traitement médicamenteux et seulement un tiers des patientes évoluent vers la rémission après de nombreuses hospitalisations et prises en charges. L'étiologie de l'AN est inconnue mais sa forte héritabilité (~ 70%) implique facteurs génétiques et épigénétiques. Les analyses pan-génomiques démontrent que l'AN est un trouble métabo-psychiatrique. Un des gènes candidats à l'anorexie mentale, validé par des méta-analyses en études cas-contrôles ou familiales, est le *BDNF* qui code le facteur neurotrophique dérivé du cerveau. Il a été montré que le BDNF module négativement le contrôle central de la prise alimentaire et que l'injection de BDNF, chez le rongeur, induit une perte de poids et de l'anorexie. Chez l'homme, nous avons associé le variant fonctionnel Val66Met (rs6265) du *BDNF* à une réponse électrodermale à des images de maigreur suggérant qu'un effet récompense de la perte de poids est associé à ce variant chez les patientes AN.

L'objectif de ce travail est d'identifier l'impact du polymorphisme fonctionnel du BDNF à risque rs6265, des variations épigénétiques de méthylation de l'ADN du gène *BDNF* et des conséquences sur les niveaux circulants de BDNF chez les patientes AN en comparaison à des sujets contrôles.

Méthode : L'ADN a été isolé à partir de sang périphérique d'une cohorte transversale (ENDANO) de 24 patientes atteintes d'AN et 48 sujets contrôles en bonne santé. La méthylation de l'ADN a été mesurée pour 73 sites îlots CpG couvrant le gène *BDNF* en utilisant la technologie Infinium HumanMethylation450 BeadChip. Le génotypage du variant rs6265 a été réalisé par PCR quantitative Taqman SNP genotyping assay. Le dosage du BDNF a été réalisé par ELISA sandwich à partir des plasmas des participants prélevés à jeun (Kit DY248 R&D systems).

Nous observons que plusieurs îlots CpG sont significativement hyperméthylés chez les patientes AN comparativement aux sujets contrôles. Ces sites sont localisés dans la région 3' du gène qui contient l'exon codant la protéine BDNF. Les patientes AN présentent un niveau de BDNF plasmatique significativement plus élevé que celui des contrôles. Enfin, cette concentration plasmatique de BDNF est significativement plus élevée chez les patientes AN porteuses de l'allèle à risque Met66 du *BDNF*.

Ces travaux démontrent les effets de variations génétiques et épigénétiques sur le BDNF, qui

pourraient constituer des biomarqueurs pertinents de diagnostic de l'AN, et leurs conséquences vraisemblable dans la physiopathologie de l'AN.

Ce travail a été soutenu par la Fondation Nestlé.

x28143 : Identification d'une délétion hétérozygote 2p16.2 emportant le gène *SPTBN1* dans une fratrie de 5 enfants présentant des troubles du neuro-développement attribués à un syndrome d'alcoolisation fœtale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Fanny Ferroul (1), Pauline Beuvain (1), Justine Lanneaux (2), Stéphanie Robin (2), Frédérique Payet (1), Stéphanie Benard (1), Susie Guilly (1), Sylvie Berg (1), Jean-Luc Alessandri (3), Bérénice Doray (4), Maud Blanluet (1)

1. Service de Génétique Médicale, CHU Félix Guyon, CHU de La Réunion, Saint Denis, La Réunion, France
2. Centre Diagnostic SAF/ETCAF, Service de Pédiatrie, CHU Félix Guyon, CHU de La Réunion, Saint Denis, La Réunion, France
3. Service de Génétique Médicale, Service de Pédiatrie, CHU Félix Guyon, CHU de La Réunion, Saint Denis, La Réunion, France
4. Service de Génétique Médicale, Centre Diagnostic SAF/ETCAF, CHU Félix Guyon, CHU de La Réunion, Saint Denis, La Réunion, France

Mots clefs : Troubles du Spectre de l'Alcoolisation fœtale ; Syndrome d'Alcoolisation Fœtale ; CNV ; délétion 2p16.2 ; ACPA ; neuro-développement ; SPTBN1

Résumé :

Les Troubles du Spectre de l'Alcoolisation Fœtale (TSAF) résultent d'une exposition intra-utérine à l'alcool et représentent la cause la plus fréquente de déficience intellectuelle non génétique. La forme la plus complète, le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale, se caractérise par un retard de croissance pré et postnatal, une dysmorphie faciale caractéristique, une atteinte du système nerveux central et des troubles du neuro-développement (TND). De nombreuses causes génétiques sont également à l'origine de TND, dont des duplications ou des délétions d'un ou plusieurs segments chromosomiques (Copy Number Variation) détectables par Analyse Chromosomique sur Puce à ADN. Chez les patients porteurs de TSAF, des études antérieures ont révélé 10 à 20% d'anomalies génétiques associées.

Une fratrie a été adressée au sein du Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs (filière TSAF) pour suspicion de TSAF. Les cinq enfants présentent un phénotype similaire associant un retard de développement psychomoteur, des difficultés d'apprentissage, des troubles du comportement ainsi qu'une dysmorphie faciale et des extrémités compatibles avec un TSAF. Un bilan génétique a été réalisé de façon systématique. L'analyse de leur ADN lymphocytaire en SNP-array (Affymetrix 750K ThermoFisher®) a été réalisée et a permis de mettre en évidence chez chacun d'eux une délétion de 1,7 Mb en 2p16.2, emportant 11 gènes non décrits en pathologie humaine ainsi que les 23 premiers exons du gène *SPTBN1*. Cette délétion est absente des bases de données de témoins (DGV, Affymetrix).

Le gène *SPTBN1* code pour la sous-unité betall de la spectrine qui intervient dans la composition du cytosquelette et joue un rôle important dans la structure des axones. Des variants pathogènes de ce gène ont récemment été décrits dans deux cohortes de 7 et 29 patients atteints de TND, définissant ainsi une nouvelle spectrinopathie. Les variants publiés sont des variants ponctuels tronquants ou faux sens hétérozygotes, responsables d'une perte de fonction et majoritairement *de novo*.

Nous décrivons ici pour la première fois cinq patients apparentés porteurs d'une délétion de grande taille hétérozygote altérant le gène *SPTBN1*. Leur phénotype est similaire à celui des patients porteurs d'un variant pathogène ponctuel du gène. L'association avec l'alcoolisation

foétale complique cependant l'attribution des signes cliniques à chacune des étiologies et vient renforcer la vulnérabilité des enfants.

Ce résultat confirme l'importance de rechercher une étiologie génétique devant tout TND, même en présence d'une cause environnementale établie. Ce bilan est fondamental d'une part afin de mieux disséquer les interactions entre patrimoine génétique et produit tératogène neurotoxique et d'autre part afin de proposer un suivi, une scolarisation et une rééducation précoce appropriés ainsi qu'une prévention tertiaire optimale associant information concernant la consommation d'alcool et conseil génétique.

Pièce jointe : Deletion 2p16.2 - Famille SAF - Assises 2022 - VF.docx

x28145 : DEFIGAME et APOGéE : deux nouveaux outils d'e-formation pour l'ERN ITHACA

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Anne Hugon (1), Vincent Des Portes (2, 3), C Cravero (4), B Chaumette (5), S Daugy (6), S Heide (7), C Immesoete (3), D Laporte (8), I Marchetti-Waternaux (9), S Peudener (10), MP Reymond (11), J Berg (12), J Clayton-Smith (13), M Genuardi (14), M Krahn (15), U Moog (16), E Tobias (17), P Turnpenny (18), J Zschocke (19), D Dan (20), S Douzgou Houge (21), Marianne Le Dref (22), L Faivre (23, 24), R Hennekam (25), T Kleefstra (26), A Manuta (27), G Mosiello (28), A Renieri (29), S Selatnia (22), M Tartaglia (30), Z Tümer (31), B Tumiene (32), D Wiczorek (33), L Vissers (34), K Vyshka (22), G Zampino (35), Alain Verloie (36, 37)

1. ITHACA, CR-AD Département de Génétique, APHP Paris Nord Université Robert DEBRE, PARIS, France
2. Service de Neuropédiatrie, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
3. DéfiScience, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
4. Reference Centre for Rare Diseases with Psychiatric Manifestations, APHP.SU - Pitié-Salpêtrière hospital group, Paris, France
5. Reference Centre for Rare Diseases with Psychiatric Manifestations, Psychiatry-Neuroscience University hospital Sainte Anne, Paris, France
6. , Association Génération 22, Paris, France
7. Reference Centre for Rare Intellectual Disabilities, APHP.SU - Pitié-Salpêtrière hospital group, Paris, France
8. , Association Synrome d'Angelamn AFSA, Paris, France
9. , Association Valentin APAC , Paris, France
10. Reference Centre for Rare Diseases, Rare Intellectual Disabilities and Multiple Disabilities, CHRU de Brest, Brest, France
11. DéfiScience, HCL Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
12. Department of Clinical Genetics, NinewellsHospital and Medical School, Dundee, Royaume-Uni
13. Manchester Centre for Genomic Medicine, Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, Royaume-Uni
14. UOC Genetica Medica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italie
15. Département de Génétique Médicale, APHM, Hôpital Timone Enfants, Marseilles, France
16. Clinical genetic department, Heidelberg University, Heidelberg, Allemagne
17. Academic Unit of Medical Genetics and ClinicalPathology, Laboratory Medicine Building, Queen Elizabeth University Hospital, University of Glasgow, Glasgow, Royaume-Uni
18. ClinicalGenetics Department,, Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, Exeter, Royaume-Uni
19. Institute of Human Genetics, MedicalUniversity Innsbruck, Innsbruck, Autriche
20. , Romanian National Alliance for Rare Diseases , Zalau, Roumanie
21. Avdeling for medisinskgenetikk, Haukeland universitetssjuehus, Haukeland, Norvège
22. ITHACA, Département de Génétique, APHP Paris Nord Université Robert DEBRE, Paris, France
23. Dept of Genetics and Centres of Reference for Development disorders and intellectual disabilities, CHU Dijon, Dijon, France
24. AnDDI Rare, CHU, Université de Bourgogne , Dijon, France
25. Department of Pediatrics, Academic Medical Centre, Amsterdam UMC, Amsterdam, Pays-Bas
26. Department of Human Genetics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Pays-Bas
27. Department of Urology, CHU, University of Rennes, Rennes, France
28. Departmentof Surgery, Urology and Neuro-Urology, Bambino Gesù Pediatric Hospital, Rome, Italie
29. Medical Genetics, AziendaOspedaliero-Universitaria Senese, Siena, Italie
30. Genetics and Rare Diseases Research Division, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, Italie
31. Department of Clinical Genetics, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhague, Danemark
32. Clinical genetic department, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Santariskiu, Vilnius, Lituanie
33. Human Genetics, Institute of Human Genetics and Anthropology, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Allemagne
34. Department of Human Genetics, Radboudumc University , Nijmegen, Pays-Bas
35. Department of Woman and Child Health, Center for Rare Diseases and Birth Defects, Institute of Pediatrics, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italie
36. Département de Génétique, APHP Paris Nord Université Robert Debré, Paris, France
37. ITHACA, APHP Paris Nord Université Robert DEBRE, Paris, France

Mots clefs : diagnostic, étiologie, e-formation, enseignement, e-learning, génétique humaine, génétique médicale, neurodéveloppement, parcours, DI,TND.

Résumé :

L'ERN ITHACA, Réseau Européen de Référence sur les malformations congénitales et les déficiences intellectuelles rares réunit des experts des malformations congénitales rares et des formes rares de déficience intellectuelle de 70 Hôpitaux Universitaires dans 22 états européens. Il couvre plus de 5000 maladies monogéniques rares distinctes avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares et un très grand nombre d'anomalies chromosomiques. L'ERN ITHACA est basé à l'hôpital R. Debré, AP-HP, à Paris. Nous souhaitons proposer dans l'espace Européen des outils d'eLearning et d'eHealth gratuits et offrir également des possibilités d'apprentissage et de formation en ligne à de jeunes spécialistes.

Défigame, un Serious game créé avec la Filière "DéfiScience" dédiée aux maladies rares du neurodéveloppement (TND), est un outil de formation en ligne interactif et innovant pour la gestion clinique des troubles du Neurodéveloppement <http://www.defi-game.com>. (anglais, français). Défigame, a été conçu en collaboration avec des parents et des spécialistes, pour permettre, de façon interactive, à des praticiens européens de s'approprier les recommandations concernant la coordination d'un parcours de prescription et de soins pertinent, de la recherche

d'un diagnostic à la prise en charge précoce des TND et de participer à l'accompagnement des familles au moment et suite à l'annonce d'un diagnostic de maladie rare. Ce projet est cofinancé par le CEF, Connecting Europe Facility de l'Union européenne, sous le numéro d'action 2018-FR-IA-0184. Défigame est lauréat du Trophée de la e-santé sept.2021.

APOGeE (A Practical Online Genetics e-Education) : un manuel en ligne interactif de génétique médicale, construit sur une plateforme en libre accès Moodle, avec la collaboration de plusieurs auteurs du réseau ITHACA et d'autres ERN. APOGeE comprendra des sections sur la génétique biologique, la génétique formelle, la génétique médicale, une approche des maladies génétiques orientée à la fois vers la clinique et la physiopathologie, la médecine de précision et le traitement des maladies génétiques... En contribuant à structurer un programme d'éducation et de formation post-universitaires dans le domaine de la génétique humaine et des maladies rares. L'objectif de ce projet est d'établir une source de formation interactive et asynchrone en génétique médicale, en accès libre et gratuit : les apprenants en ligne pourront accéder à une interface leur proposant différents blocs d'apprentissage en ligne, des outils d'auto-évaluation et un suivi des acquis de l'apprentissage. Le contenu original est coordonné par une équipe éditoriale internationale et reconnue. Il sera enrichi de documents et de cours déjà disponibles dans notre réseau. Ce projet est cofinancé par le CEF, Connecting Europe Facility de l'Union européenne, sous le numéro d'action 2020-FR-IA-0128.

Pièce jointe : ERN ITHACA Poster_#28145 Assises Génétiques Humaines 2022 FR.pdf

x28147 : Présence d'une variation pathogène hétérozygote de GCH1 chez une femme présentant une paraplégie spastique sévère traitable**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Jean-Marie Ravel (1, 2), Michaud Maud (3), Solène Frismand (4), Laëtitia Lambert (5, 2), Céline Bonnet (6, 2), Mathilde Renaud (7, 8)

1. Laboratoire de génétique médicale, CHRU Nancy, Nancy, France
2. Inserm, NGERE, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France, Vandoeuvre lès Nancy, France
3. Service de neurologie, CHRU de Nancy, Nancy, France, Vandoeuvre lès Nancy, France
4. Service de neurologie, CHRU Nancy, Vandoeuvre lès Nancy, France
5. Service de génétique clinique, CHRU Nancy, Vandoeuvre lès Nancy, France
6. Laboratoire de génétique médicale, CHRU Nancy, Vandoeuvre lès Nancy, France
7. génétique clinique, CHRU Nancy, Nancy, France
8. Inserm, NGERE, CHRU Nancy, F-54000 Nancy, France, Vandoeuvre lès Nancy, France

Mots clefs : GCH1, traitable, paraplégie spastique**Résumé :**

GCH1 code pour la GTP cyclohydrolase I et a été historiquement associé à deux pathologies : les variations bi-alléliques à l'hyperphénylalaninémie B (MIM #233910) avec déficit en tétrahydrobioptérine (BH4) tandis que des variations hétérozygotes provoquent une dystonie dopa-sensible (DRD) autosomique dominante. Plus récemment, trois rapports ont associé la paraplégie spastique à des variations hétérozygotes rares dans *GCH1*.

Nous rapportons ici le cas d'une femme de 42 ans chez qui une paraplégie spastique héréditaire a été diagnostiquée dans la petite enfance. L'analyse par séquençage haut-débit d'un panel de 4490 gènes a identifié une variation hétérozygote dans l'exon 5 de *GCH1* : NM_000161.2:c.607G > A p.(Gly203Arg) considéré comme pathogène. Le liquide céphalo-rachidien a confirmé un faible taux de ptérines et une diminution des métabolites catécholaminergiques et sérotoninergiques habituellement associés au déficit en GTPCH. L'introduction progressive de L-dopa a permis une amélioration rapide de la symptomatologie. A ce jour, la patiente reste dépendante d'un fauteuil roulant mais est maintenant capable de se tenir debout alors qu'elle avait complètement perdu cette capacité depuis l'adolescence.

Ce cas apporte une confirmation supplémentaire à l'implication de *GCH1* dans la paraplégie spastique, portant à neuf le nombre de patients rapportés. Cette situation inhabituelle représente une rare opportunité de traitement dans le groupe des paraplégies spastiques. Elle met en évidence l'utilité des tests cliniques d'exome ou de grands panels dans les présentations neurologiques complexes.

x28152 : Cardiomyopathie de début pédiatrique secondaire à des mutations hétérozygotes et homozygotes de *TNNC1* : l'étude d'une cohorte française.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mathys Wéber (1), Sylvie Falcon-Eicher (2), Gilles Millat (3, 4), Diala Khraiche (5), Guy Vaksman (6), Yves Alembik (7), Salima El Chehadeh (7), Grégoire Delavilleon (8, 9), Anne-Claire Brehin (10), Albuissou Juliette (11, 12), Jean Christophe Eicher (13), Christel Thauvin-Robinet (12, 14), Philippe Chevalier (4, 15), Philippe Charron (16, 17), Pascale Richard (17, 18), Laurence Faivre (1, 12)

1. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon, Dijon, France
2. Unité de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale Adulte, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon, Dijon, France
3. Laboratoire de Cardiogénétique Moléculaire, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
4. INMG - Institut NeuroMyoGène, INSERM U1217, CNRS UMR 5310, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
5. Centre de Référence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes - M3C, Cardiologie Congénitale et Pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France
6. Unité de Cardiologie Congénitale, Hôpital Privé de La Louvière, Lille, France
7. Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, CHU Hautepierre, Strasbourg, France
8. Pédiatrie Spécialisée - Malformations Cardiaques, Département de Pédiatrie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, Montpellier, France
9. Unité d'Evaluation, de Réadaptation et de Réhabilitation en Cardiopédiatrie, Institut Saint-Pierre, Palavas-Les-Flots, France
10. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU G4 Génomique, INSERM UMR U1245, CHU de Rouen, Rouen, France
11. Plateforme de Transfert en Biologie Cancérologique, GIMI - Genetic and Immunology Medical Institute, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France
12. GAD - Génétique des Anomalies du Développement, INSERM UMR1231, Université de Bourgogne, Dijon, France
13. Service de Cardiologie 2: Rythmologie et Insuffisance Cardiaque, Hôpital François Mitterrand, CHU Dijon, Dijon, France
14. Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon, Dijon, France
15. Centre de Référence des Troubles du Rythme Cardiaque Héritaires, Service de rythmologie, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
16. Centre de Référence des Maladies Cardiaques Héritaires, Départements de Génétique et de cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris, France
17. ICAN - Institute for Cardiometabolism and Nutrition, Unité de Recherche sur les Maladies Cardiovasculaires et Métaboliques, INSERM UMRS 1166, Sorbonne Université, Paris, France
18. Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique, UF de Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

Mots clefs : Cardiomyopathie, pédiatrie, bi-allélisme, de novo, facteur modificateur, double hétérozygote, dose-effet

Résumé :

TNNC1 code pour la troponine C cardiaque, une sous-unité du complexe troponine qui constitue les filaments fins et régule la contraction musculaire. C'est un gène connu pour être associé à une forme rare de cardiomyopathie dilatée ou hypertrophique autosomique dominante, pouvant être révélée à un âge pédiatrique précoce. Afin de mieux décrire le spectre clinique et moléculaire des présentations pédiatriques de variation de *TNNC1*, un appel à collaboration nationale avec les six laboratoires moléculaires français référents dans le diagnostic des cardiomyopathies héréditaires a été lancé. Une cohorte pédiatrique de 9 cas index et 1 apparenté sur 36 proposants présentant des variations de *TNNC1* (28%) a été isolée. Les investigations génétiques ont permis d'identifier 7 patients avec une variation hétérozygote de *TNNC1* avec un âge de début anténatal jusqu'à 8 ans et 3 patients avec une variation homozygote avec un âge de début entre 3 et 7 mois, dont une fratrie. Toutes sont des variations faux sens, dont 2 nouvellement rapportées : p.(Phe27Val) et p.(Pro54Arg) et 4 précédemment publiées : p.(Ala8Val), p.(Asp149Asn), p.(Asp88Asn) et p.(Asp25Asn). Les 3 proposants homozygotes présentent la même variation p.(Ala8Val), cette variation est décrite pour la première fois à l'état homozygote. 2 patients hétérozygotes ont également une variation de signification inconnue dans les gènes *DSP*, *MYLK2* et *MYBPC3*. Les types de cardiomyopathies retrouvées comprennent des cardiomyopathies dilatées (6/10), hypertrophiques (3/10), restrictives (2/10), des non compaction

du ventricule gauche (2/10) et arythmogène (1/10), avec des formes mixtes. Parmi les 7 patients hétérozygotes, 2 sont décédés dont une interruption médicale de grossesse devant une présentation anténatale. Parmi les 3 patients homozygotes, 2 sont décédés et 1 a été greffé. Avec la revue de la littérature, des phénotypes cardiaques d'apparition anténatale à pédiatrique semblent se retrouver chez au moins un tiers des patients *TNNC1*. Chez ces cas pédiatriques, sont identifiés, des patients avec facteur modificateur (variation dans un autre gène responsable de cardiomyopathie), tous les patients avec variations *de novo* et ceux avec variations bialléliques. Les présentations cliniques sont sévères puisque 19/29 enfants sont décédés et/ou ont eu une greffe, soit environ 65%. En particulier chez les patients bialléliques, puisque l'issue semble létale chez ses patients en l'absence de transplantation. Des études de corrélations génotype-phénotype plus larges à l'avenir permettraient d'améliorer la prise en charge de la maladie et le conseil génétique.

Pièce jointe : Mathys Wéber - Abstract TNNC1.docx

x28155 : Identification d'un variant pathogène de novo du gène MSH6 responsable d'un syndrome de Lynch : à propos d'un cas et brève revue de littérature**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Elise Pierre-Noël (1), Fabrice Airaud (1), Estelle Cauchin (2, 3), Céline Garrec (1), Ingrid Ricordeau (1), Clémence Michon (4), Olivier Kerdraon (5), Stéphane Bézieau (1), Caroline Abadie (2)

1. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France
2. Service d'Oncogénétique, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France
3. Institut des maladies de l'appareil digestif, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, France
4. Laboratoire d'Oncopharmacologie et Pharmacogénétique, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers, France
5. Département de pathologie tissulaire et moléculaire, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France

Mots clefs : Lynch, MSH6, de novo mutations (DNMs)**Résumé :**

Le syndrome de Lynch, lié aux variants pathogènes des gènes du système MMR (MisMatch Repair) MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, est une affection de transmission autosomique dominante qui prédispose aux cancers digestifs, endométriaux et ovariens. Ces variants pathogènes sont généralement hérités, et l'histoire familiale est souvent informative conduisant à la recherche d'un variant pathogène dans l'un des gènes MMR. Exceptionnellement, ces variants pathogènes surviennent *de novo*. Peu de cas ont été décrits dans la littérature à ce jour.

Nous rapportons ici le cas d'une femme de 52 ans, prise en charge pour un cancer colique droit à 50 ans d'apparence sporadique. L'analyse immunohistochimique et la recherche d'instabilité microsatellitaire sur la tumeur colique était en faveur d'une altération de la voie MMR. Un variant frameshift du gène *MSH6* a pu être mis en évidence par séquençage NGS à partir d'un prélèvement sanguin. Ce variant n'était présent chez aucun des deux parents. Les empreintes génétiques ont permis d'écarter l'hypothèse d'une fausse paternité. Enfin, l'origine paternelle de l'allèle porteur du variant pathogène a été déterminée à l'aide de polymorphismes, permettant d'éliminer une mosaïque de très faible niveau chez ce même parent et d'affirmer le caractère *de novo* du variant pathogène identifié.

C'est à notre connaissance le second cas de variant pathogène *de novo* du gène *MSH6* responsable d'un syndrome de Lynch rapporté à ce jour dans la littérature. Les mécanismes à l'origine de l'apparition de ces variants *de novo* restent à élucider.

x28156 : Annoncer et recevoir le diagnostic de maladie neurologique à l'âge adulte (AMNA study)**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Bettina Beaujard (1), Anthony Béhin (2), Marie-Carmen Castillo (3), Marcela Gargiulo (4)

1. Psychologie, Université Paris 8, Saint denis, France
2. Institut de Myologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
3. Laboratoire de psychopathologie et neurologie (EA2027), Université Paris 8 Vincennes - St Denis, Université Paris Lumière, Saint-Denis, France
4. Laboratoire de psychologie clinique, psychopathologie, psychanalyse (EA 4056), Université de Paris, Boulogne-Billancourt, France

Mots clefs : annonce diagnostique, maladies neurologiques, communication médecin-patient, analyse conversationnelle**Résumé :**

Contexte: Les diagnostics de maladies neurologiques se sont affinés et précisés permettant ainsi une diminution de l'errance diagnostique. Malgré l'émergence des thérapies innovantes, la majorité de ces maladies demeurent chroniques, évolutives et sans traitement curatif. Dans ce contexte, l'annonce diagnostique représente un moment fondateur, durablement gravé en mémoire qui signe une rupture dans la vie des patients, aussi bien sur le plan physique que psychique. Cette annonce impacte également la relation au médecin et le parcours de soin tout au long de l'évolution de la maladie (Delaporte, 2001; Gargiulo et al., 2019). Pourtant, la majorité des études s'appuie sur un recueil de données qualitatives limité (Street, 2009), lesquelles ne permettent pas d'identifier la dynamique relationnelle entre le médecin et le patient au moment de l'annonce du diagnostic.

Objectifs : Notre recherche s'inscrit dans une thèse de doctorat en psychologie comprenant notamment une étude prospective composée de n= 20 consultations d'annonce qui vise à : (a) étudier les processus communicationnels entre médecins et patients ; (b) revisiter le vécu et la compréhension des médecins le jour de l'annonce ; (c) explorer le vécu et la compréhension de l'information des patients 3 mois après l'annonce. Nous proposons pour cette communication d'illustrer ce volet par le moyen d'un cas clinique permettant d'éclairer les processus communicationnels en jeu au moment de l'annonce.

Méthodologie : Nous nous appuyons sur une méthodologie qualitative qui comprend : (T1) l'enregistrement écologique des consultations d'annonce, soumise à une analyse conversationnelle ; (T2) des entretiens semi-directifs avec les médecins-annonceurs puis avec les patients. Ces entretiens sont étudiés à partir d'une analyse thématique.

Résultats : Nous présentons une étude de cas qui porte sur l'annonce d'une Ataxie de Friedreich à une jeune femme de 20 ans, accompagnée de sa mère. Nous mettons en évidence les multiples annonces diagnostiques qu'implique l'annonce d'un diagnostic génétique inattendu, incluant l'annonce principale de la maladie, la dimension génétique autosomique récessive impliquant les deux parents et le risque de transmission dans la fratrie. Ensuite, nous soulignons l'écart des représentations de la maladie et des préoccupations entre médecins et patients, le premier se centrant sur le parcours de soin et le second sur les effets de la maladie dans le quotidien.

Conclusion : L'imbrication des différentes annonces -le nom de la maladie, le mode de transmission et le risque pour la fratrie- contribue à l'émergence de perturbations dans la communication entre les trois protagonistes de la consultation. En effet, la compréhension mutuelle entre patient et médecin est entravée par la dissonance entre, d'un côté, la contrainte du médecin à délivrer un nombre important d'informations au regard de son obligation légale, et de l'autre, la capacité du patient à les assimiler ce jour-là.

x28158 : Identification de nouveaux variants génétiques pour les troubles du spectre autistique dans la population libanaise à l'aide du séquençage de l'exome entier**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Georges Nemer (1), Frederic Laumonnier (2), Tania Bitar (3), Christian R. Andres (4), Walid Hleihel (5), Perla Gerges (2)

1. Faculty of Medicine, American University of Beirut, Beirut, Liban
2. UMR 1253 Ibrain, Inserm, Université de Tours, Tours, France
3. Faculty of Arts and Sciences, Holy Spirit University of Kaslik (USEK), Jounieh, Liban
4. Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire, CHRU de Tours, Tours, France
5. School of Medicine and Medical Sciences, Holy Spirit University of Kaslik (USEK), Jounieh, Liban

Mots clefs : Autism Spectrum Disorders, Whole-exome sequencing, Single nucleotide variations, Insertions/deletions, Genetic etiology, MIS18BP1**Résumé :**

In our previous study, in which array-CGH was used on 19 Lebanese ASD subjects and their parents, we have identified rare copy number variants (CNVs) in 14 subjects and the five remaining subjects did not show any CNV related to autism spectrum disorders (ASD). In the present complementary study, we applied whole-exome sequencing (WES) which allows the identification of rare genetic variations such as single nucleotide variations and small insertions/deletions, to the five negative CNV subjects. After applying a stringent filtering on the initial data of the five families, three novel genes potentially related to neurodevelopment were identified including a *de novo* mutation in the MIS18 Binding Protein 1 gene (*MIS18BP1*), coding for a protein known for the recruitment of CENPA to centromeres and normal chromosome segregation during mitosis. In addition, genes already known as related to ASD contained sequence variations. Furthermore, we studied the expression of the *MIS18BP1* gene in mice at different stages of development by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Our findings outline the potential involvement of the *MIS18BP1* gene in the genetic etiology and pathophysiology of ASD and highlights the genetic complexity of these disorders. Further studies with larger cohorts of subjects are needed to confirm these observations and functional analyses need to be performed to understand the precise pathophysiology in these cases.

Pièce jointe : Perla Gerges-Résumé Assises de génétique.docx

x28160 : Caractéristiques cliniques des patients présentant une cardiomyopathie avec mutation du gène RBM20 dans les domaines RS et Glu-Rich

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Floriane FAY (1), Flavie ADER (2), Mathilde PUJALTE (3), Alexandre JANIN (4), Antoine LEVASSEUR (2), Rajae EL MALTI (5), Hélène DUQUENNE (1), Elodie MOREL (6), Luisa MARSILI (7), Pascale RICHARD (2), Gilles MILLAT (5), Guillaume JEDRASZAK (8)

1. Cardiologie, Rythmologie, Stimulation cardiaque, CHU Amiens- Picardie, AMIENS, France
2. Laboratoire de Cardiogénétique, APHP - Pitié Salpêtrière, PARIS, France
3. Laboratoire de génétique constitutionnelle, CHU Amiens, AMIENS, France
4. Laboratoire de Cardiogénétique, HCL Lyon, AMIENS, France
5. Laboratoire de Cardiogénétique, HCL Lyon, LYON, France
6. Cardiologie, HCL Lyon, LYON, France
7. Service de Génétique Clinique, CHRU Lille, LILLE, France
8. Laboratoire de Génétique Constitutionnelle , CHU Amiens, AMIENS, France

Mots clefs : cardiomyopathie dilatée, cardiomyopathie hypertrophique, mort subite, arythmie ventriculaire, RBM20

Résumé :

Contexte : Parmi les nombreux gènes impliqués dans la genèse des cardiomyopathies, les mutations dans RBM20, régulateur de l'épissage de nombreux gènes cardiaques influant sur la structure du sarcomère et les échanges calciques, semblent avoir un pronostic particulièrement péjoratif, sans que le phénotype clinique des patients et le suivi que cela implique soient encore bien définis.

Méthode : Notre travail observationnel, rétrospectif et multicentrique a réuni une cohorte française de cas index porteurs d'une cardiomyopathie, quel qu'en soit le type, mutés dans deux zones identifiées comme hautement fonctionnelles des exons 9 et 11 du gène RBM20. Nous en avons observé les caractéristiques, les avons comparées aux données actuelles de la littérature et évoqué les perspectives de suivi et de traitement que ces observations pourraient apporter.

Résultats : Nous avons inclus 18 patients, dont 56% d'hommes, diagnostiqués à un âge médian de 39 ans [26.5-47.5], avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche de 30% [17.5-45], suivis sur une durée de 36 mois [24-126]. 83% présentaient un phénotype de cardiomyopathie dilatée, 11% de cardiomyopathie hypertrophique et 6% de non compaction ventriculaire gauche. 83% avaient des antécédents familiaux au premier degré de cardiomyopathie ou mort subite, 44% ont présenté des arythmies ventriculaires significatives et 22% ont nécessité une greffe cardiaque. Tous les patients mutés dans le domaine riche en glutamate présentaient la même mutation, p(Glu913Lys), deux d'entre eux étaient greffés et les deux autres appareillés d'un défibrillateur.

Conclusion : Ce travail souligne la gravité des cardiomyopathies associées aux mutations RBM20, caractérisées par une pénétrance élevée et une atteinte notamment rythmique volontiers sévère, mettant en lumière l'importance d'un dépistage familial précoce, d'un suivi agressif et d'une prise en charge thérapeutique rapide

x28163 : A propos d'un phénomène d'anticipation de la SLA liée à SOD1 dans une grande famille de la Martinique**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Anna-Gaëlle Giguet-Valard (1), Rémi Bellance (2), Séverine Jeannin (3), Sophie Duclos (3), Oriane Allard-Saint-Albin (3), Pascale Olive (3), Cécile Cazeneuve (4), Fabienne Clot (4), Sophie Pittion-Vouyovitch (5), Barnetche Thomas (6), Juliette Smith-Ravin (7), Cyril Goizet (8)

1. , , Fort-de-France, France
2. Centre de Référence des maladies rares neurologiques et neuromusculaires - CERCA, CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique
3. Centre de Référence des maladies rares neurologiques et neuromusculaires - CERCA, CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique
4. Neurogénétique, La pitié Salpêtrière, Paris, France
5. Département de génétique, CHU de Nancy, Nancy, France
6. Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
7. Département Scientifique Interfacultaire, Université des Antilles, Schoelcher, Martinique
8. Neurogénétique, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : CoDE-Seq method, Genetic Amyotrophic Lateral Sclerosis, Next Generation Sequencing, anticipation.**Résumé :**

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurologique rare qui entraîne une dégénérescence des motoneurons supérieurs et inférieurs et de leurs axones. La SLA est le plus souvent sporadique, mais il existe des formes familiales.

Dans plus de la moitié des formes familiales, un variant pathogène est trouvé dans l'un des gènes suivants : C9ORF72, SOD1, TDP-43, FUS et VCP.

SOD1 est le 2ème gène le plus fréquemment impliqué dans les formes génétiques de la SLA. Des relations génotype-phénotype sont occasionnellement établies dans les formes génétiques de SLA associées aux variants pathogènes des mutations de SOD1. Le variant c.281G > T (p. [G93V]) de SOD1 est associé à un phénomène d'anticipation rarement décrit et inexpliqué.

Nous rapportons une grande famille martiniquaise chez qui la SLA est associée à un variant pathogène c.281G > T (p.[G93V]) dans SOD1 et à une anticipation statistiquement suggérée.

Les variants pathogènes des gènes ATXN2 et C9ORF72 ayant été exclus, une étude de l'exome entier couplé à la détection de CNVs de 3 membres affectés de cette famille a été réalisée. Nous avons employé la méthode dite «CoDESeq» pour Copy number variation Detection and Exome Sequencing.

Cette méthode a permis de mettre en évidence des variants de signification incertaine (VUS) dans des gènes de prédisposition de la SLA. Des VUS dans DCTN1 et NEFH étaient présents chez les patients de la 2ème génération, et des CNVs impliquant UBQLN2 et C21orf2 ont été trouvés chez le plus jeune cas de la famille.

Cette étude inspirée d'une observation originale a fait l'objet d'une récente publication dans Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2021 Mar 23;1-7 que nous souhaitons partager par une communication aux assises de génétiques 2022 à Rennes.

Pièce jointe : ALS Anticipation CoDESeq Martinique_ADG22.pdf

x28166 : ACTG1 : de la surdité isolée à un syndrome polymalformatif de révélation fœtale

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sandrine Marlin (1, 2), Margaut Serey Gaut (3, 4), isabelle Rouillon (5), Natalie Loundon (6), Geneviève Lina Granade (7), souad gherbi (8), Anne Marie Guerrot (9), Yline Capri (10), Arnaud Molin (11), Christine Poncet Wallet (12), Ghizlène Lalhou (13), Tania Attie Bitach (14), Abeke Ralyath Balogoun (3, 2), Laurence Jonard (15, 2)

1. CRMR Surdités Génétiques; Service de médecine génomique des maladie rares, Hôpital Necker Enfants Malades, Institut Imagine, Paris, France
2. Centre de Recherche en Audiologie, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
3. CRMR Surdités Génétiques; Service de médecine génomique des maladie rares, Hôpital Necker, APHP, Paris, France
4. Centre de Recherche en Audiologie, Hôpital Necker, APHP, Paris, France
5. Service d'ORL pédiatrique, Hôpital Necker, APHP, Paris, France
6. ORL, CRMR Surdités Génétiques, Hôpital Necker Enfants Malades, paris, France
7. ORL, CRMR Surdités Génétiques, CHU Lyon, Lyon, France
8. CRMR Surdités Génétiques, Service de Génétique Médicale, Hôpital Necker Enfants Malades, paris, France
9. Service de Génétique , CHU , Rouen, France
10. Service de Génétique , Hôpital Robert Debré, Paris, France
11. Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU , Caen, France
12. CRIC, Hôpital Rotchild, Paris, France
13. ORL, CRMR Surdités Génétiques, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France
14. Service de médecine génomique des maladies rares, Hôpital Necker, APHP, Paris, France
15. CRMR Surdités Génétiques; Service de médecine génomique des maladie rares, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

Mots clefs : ACTG1; DFNA20; syndrome de Baraitser Winter type 2

Résumé :

ACTG1 : de la surdité isolée à un syndrome polymalformatif de révélation fœtale.

M Serey-Gaut, I Rouillon, N Loundon, G Lina Granade, S Gherbi, A M Guerrot, Y Capri, A Molin, C Poncet Wallet, G Lalhou, T Attie Bitach, A R Balogoun, L Jonard, S Marlin

Les variations pathogènes du gène *ACTG1* ont été rapportées associées à ce jour dans 2 types de phénotypes distincts : la surdité isolée de transmission autosomique dominante DFNA20 et le syndrome de Baraitser Winter type 2.

L'utilisation des techniques de séquençage de panels de gènes impliqués dans une surdité retrouve une forte prévalence de la forme DFNA20 parmi les surdités isolées précoces de transmission dominante.

Le syndrome de Baraitser Winter type 2 se transmet selon un mode également dominant et associe une déficience intellectuelle, des malformations oculaires, une dysmorphie, une épilepsie et des malformations cérébrales. Etonnamment, la déficience auditive semble peu prévalente dans ce syndrome.

Lors de cette présentation nous proposons :

- de définir finement le phénotype DFNA20 par l'étude de 15 familles diagnostiquées au sein du CRMR Surdités génétiques ;
- d'étendre les phénotypes liés aux variations pathogènes d'*ACTG1* grâce à la description clinique des 3 cas non apparentés de patients présentant des surdités syndromiques distinctes du syndrome de Baraitser Winter type 2, et de 2 présentations fœtales malformatives.

Nous tenterons de dégager des relations phénotype-génotype par une étude de la littérature et de nos nouveaux cas.

x28168 : 2 nouveaux cas familiaux d'encéphalopathie développementale et épileptique liés à des variants pathogènes de SZT2.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Pauline Monin (1), Dorothée Ville (2), Gaetan Lesca (1, 3), Nicolas Chatron (1, 3)

1. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Bron, France
2. Service de neurologie pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, France
3. Institut Neuromyogène, CNRS UMR 5310 - INSERM U1217, Université Claude Bernard, Lyon 1, Lyon, France

Mots clefs : SZT2, mTOR, encéphalopathie épileptique, encéphalopathie développementale, expressivité variable

Résumé :

Les encéphalopathies épileptiques (EE) et développementales constituent un groupe de pathologies cliniquement et génétiquement très hétérogènes. Des variants pathogènes du gène *SZT2* ont été rapportés chez une vingtaine de cas, dont certains présentent une déficience intellectuelle (DI) légère et isolée, tandis que d'autres ont une atteinte plus sévère de type EE précoce avec DI sévère. Parmi ces derniers, la majorité présentent des crises focales pharmacorésistantes, tandis que 2 présentent des crises partielles migrantes. *SZT2* est fortement exprimé au niveau du système nerveux central. Il code pour une protéine très conservée qui est une sous-unité du complexe KICSTOR et qui intervient dans la régulation de la voie de signalisation mTOR. La sévérité du phénotype neurocognitif associé aux variants pathogènes de *SZT2* semble dépendre de la taille de la protéine fonctionnelle résiduelle. Par ailleurs, de façon intéressante, les patients décrits semblent également partager quelques particularités morphologiques telles qu'une macrocéphalie, un front haut, un ptosis, et des fentes palpébrales obliques vers le bas et l'extérieur.

Nous rapportons 2 nouveaux cas d'encéphalopathie développementale liée à une dysfonction de *SZT2*. Il s'agit d'une sœur et d'un frère issus d'un couple de parents non apparentés. L'aînée a présenté une hypotonie néonatale sévère, prédominant en axial, avec une tenue assise toujours instable à l'âge de 27 mois. Sont associées: des stéréotypies oro-faciales et des mains, des réflexes ostéo-tendineux difficilement perçus, et une absence de langage. Elle présente aussi une macrocéphalie, un front haut et un angiome médio-frontal. L'EEG réalisé pour des épisodes de raideur des 4 membres a été interprété normal. L'IRM cérébrale montre une atrophie cérébelleuse prédominant sur le vermis. Après un caryotype moléculaire et un large bilan métabolique revenus normaux, permettant notamment d'éliminer un syndrome CDG, un séquençage de génome entier (WGS) a été réalisé en trio, avec l'hypothèse diagnostique d'une atteinte de la voie de signalisation mTOR.

Le frère est né avec une macrocéphalie et des traits morphologiques similaires. Il est entré dans la maladie à l'âge de 5 mois, avec une épilepsie rapidement pharmacorésistante, avec des crises partielles temporales et un pattern EEG de crises partielles migrantes. L'IRM cérébrale est normale chez lui. Le caryotype moléculaire ainsi qu'un large bilan métabolique sont également revenus normaux. Du fait de cette épilepsie précoce et sévère, l'analyse d'un panel de gènes d'épilepsies monogéniques (PAGEM) a été demandée.

Le WGS et le PAGEM ont permis de mettre en évidence 2 nouveaux variants pathogènes dans *SZT2*, présents à l'état hétérozygote composite chez chacun des 2 enfants.

Le tableau présenté par ces 2 patients est bien compatible avec les données de la littérature, et ces 2 observations corroborent la variabilité phénotypique des variants pathogènes de *SZT2*, y compris en intrafamilial.

Pièce jointe : abstract_AGHM2022_pathologies_du_dev._case-reportSZT2_PaulineMONIN.docx

x28169 : Etude fonctionnelle de variants génétiques identifiés dans le gène EGLN1/PHD2 identifiés chez des patients atteints d'érythrocytose.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mathilde Pacault (1), Amandine Le Roy (2), Loïc Schmitt (1), Valéna Karagiannis (1), Marine Delamare (1), Céline Garrec (3), Fabrice Airaud (3), Valentine Lesieur (1), Amandine Caillaud (1), Karim Si-Tayeb (1), Stéphane Bézieau (3), Caroline Chariou (4), Anne Gaignerie (4), Sarah Bonnet (5), Dana Ranta (6), Nicole Casadevall (7), Pierre Hirsch (7), Mathieu Wemeau (8), Petro E. Petrides (9), Lamisse Mansour-Hendili (10, 11), Frédéric Galacteros (12), François Girodon (13), Betty Gardie (14)

1. Unité de recherche de l'Institut du Thorax, Nantes, -, Nantes, France
2. Unité de recherche de l'Institut du Thorax, Nantes, EPHE, Nantes, France
3. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
4. Plateforme plateforme iPSC , Université de Nantes, CHU Nantes, SFR Santé, FED 4203, INSERM UMS 016, CNRS UMS 3556, Nantes, France
5. Hôpital Saint Vincent de Paul, -, Lille, France
6. CHU Nancy, APHP, Nancy, France
7. -, Hopital Saint Antoine, Paris, France
8. -, CHU de Lille, Lille, France
9. -, -, MÜNCHEN, Allemagne
10. Département de Biochimie-Biologie Moléculaire, Pharmacologie, Génétique Médicale, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil, France
11. IMRB Equipe Pirenne, Laboratoire d'excellence LABEX GRex, Université Paris Est Créteil, Créteil, France
12. Henry Mondor, APHP , Créteil, France
13. , CHU Dijon, Dijon, France
14. Unité de recherche de l'Institut du Thorax, Nantes, Ecole Pratique des Hautes Etudes, Nantes, France

Mots clefs : hypoxie, test rapporteur luciférase, minigène, hiPCS, épissage

Résumé :

Introduction :

L'érythrocytose héréditaire est une maladie hématologique rare caractérisée par une production de globules rouges en excès. Un certain nombre de cas est lié à l'activation constitutionnelle de la voie de l'hypoxie suite à la stabilisation du facteur inductible en hypoxie (HIF) et de la surproduction d'érythropoïétine (EPO) qui stimule l'érythropoïèse. Parmi les acteurs de cette voie, il a été décrit des mutations germinales hétérozygotes de type « perte de fonction » d'*EGLN1*, le gène qui code la prolyl hydroxylase PHD2 responsable de la dégradation de HIF.

Le séquençage de 400 patients atteints d'érythrocytose a été réalisé à l'aide d'un panel NGS. Nous décrivons ici l'étude fonctionnelle de 20 variants génétiques identifiés dans le gène *EGLN1*.

Matériel et méthode :

L'activité de PHD2 a été mesurée à l'aide de tests rapporteurs. Des plasmides codants les protéines PHD2, sauvage ou mutées, ont été co-transfectés avec un vecteur codant HIF2a et la luciférase sous contrôle d'éléments de réponse à l'hypoxie. Une mesure de l'activité luciférase a été effectuée à 24h, ainsi qu'en temps réel (lecteur KronosÖ).

La stabilité des protéines a été mesurée par transfection de cellules traitées à la cycloheximide.

L'impact des variants génétiques sur l'épissage a été étudié à l'aide de tests « minigène ». La détection des transcrits présentant un saut d'exon a été réalisée par RT-PCR sur de l'ARN extrait de sang total (PaxgeneÖ) et de lignées lymphoblastoïdes établies à partir de cellules de patients. Afin de réaliser cette étude dans un type cellulaire en lien avec la pathologie, une lignée de cellules souches pluripotentes induites a été établie (patient porteur du variant p.Tyr384tyr) et différenciée en cellules productrices d'EPO.

Résultats :

Les tests luciférasas ont mis en évidence deux catégories de variants *EGLN1* : des variants qui ne présentent aucun effet délétère significatif et des mutants qui présentent une perte de fonction majeure (ex : c.1165C>T, p.Trp389Arg).

Des variants entraînent une faible perte de stabilité de la protéine.

Deux variants localisés à proximité de l'exon 4, prédits comme pouvant altérer l'épissage, ont été étudiés. Les tests minigènes et la mesure du saut de l'exon 4 donnent des résultats identiques: le variant (c.1216+1G>T) entraîne un saut majeur de l'exon 4 et le variant synonyme (c.1152C>T, p.Tyr384Tyr), entraîne un défaut d'épissage mineur.

Conclusion :

Les études fonctionnelles réalisées permettent de classer peu de variants « pathogéniques » avec une perte de fonction majeure. Certains variants peuvent être classés « hypomorphes » au vu de leur faible perte de fonction, ce qui est fréquemment observé dans les gènes de la voie de l'hypoxie impliqués dans les érythrocytoses. Pour les variants restants, de « signification inconnue », des tests plus sensibles doivent être mis en place et d'autres partenaires de PHD2 doivent être testés.

x28170 : Suspicion diagnostique de maladie de l'X fragile dans une famille sans expansion de triplets CGG : une nouvelle délétion frameshift dans le gène FMR1

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Laëtitia Lambert (1), Justine Wourms (2), Adèle Verdeaux (2), Marion Wandzel (3), Virginie Roth (3), Jean-Marie Ravel (3, 4), Calina Todosi (5), Natacha Sloboda (6), Marie-Christine Manca-Pelissier (7), Mathilde Renaud (2, 4), Céline Bonnet (8, 9)

1. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
2. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
3. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
4. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
5. Service de Médecine Infantile, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
6. Génétique médicale, CHR de Metz, Metz, France
7. Consultation de Génétique, CHU - Hôpital de la Timone, Marseille, France
8. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
9. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, Vandoeuvre Les Nancy, France

Mots clefs : Syndrome de l'X fragile (FXS), FMR1, variation ponctuelle intragénique, NGS

Résumé :

La cause génétique majeure et la mieux étudiée du syndrome de l'X fragile (FXS) est l'expansion de triplets CGG en 5'UTR du gène *FMR1*. La recherche de cette expansion est réalisée en routine dans les laboratoires de génétique moléculaire en particulier dans le bilan étiologique d'une déficience intellectuelle. Les variations ponctuelles intragéniques du gène *FMR1* sont beaucoup plus rarement décrites. Toutefois le séquençage de panels de gènes, de l'exome (WES) voire du génome entier (WGS) dans le cadre du diagnostic permet maintenant de les diagnostiquer plus facilement. Nous rapportons ici une famille avec deux demi-frères avec suspicion clinique de FXS et aucune expansion CGG. En utilisant le séquençage d'un panel de gènes impliqués dans la déficience intellectuelle, nous avons identifié une variation probablement pathogène au niveau de la région codante du gène *FMR1*. Il s'agit d'une délétion de deux nucléotides dans l'exon 15 conduisant à un décalage du cadre de lecture et à la survenue d'un codon stop prématuré (PTC) avec perte du domaine fonctionnel RGG (glycine-arginine rich domain) : NM_002024.6(FMR1):c.1507_1508del p. (Glu503Ilefs*2). L'étude de ségrégation familiale a montré la présence de la variation chez les deux demi-frères et chez leur mère asymptomatique. La variation n'est pas présente chez les grands-parents maternels, elle est donc survenue *de novo* chez la mère des deux garçons atteints. Nous décrivons le phénotype clinique observé et réalisons une revue de la littérature.

Pièce jointe : 2021 Résumé Assises FMR1.docx

x28173 : Un nouveau cas d'encéphalopathie développementale avec atteinte squelettique lié à un variant pathogène dans SCN1A.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pauline Monin (1), Massimiliano Rossi (1), Laurence Lion-François (2), Dorothée Ville (2), Eleni Panagiotakaki (3), Alice Fassier (4), Aymeric Rouchaud (5), Audrey Labalme (1), Sophie Blesson (6), Jelena Martinovic (7), Judith Melki (8), Céline Huber (9, 10), Valérie Cormier-Daire (9, 10), Nicolas Chatron (1, 11), Gaetan Lesca (1, 11)

1. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, Bron, France
2. Service de neurologie pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, France
3. Service d'épileptologie clinique, des troubles du sommeil et de neurologie fonctionnelle de l'enfant, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, France
4. Service de chirurgie orthopédique pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, France
5. Service d'imagerie pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron, France
6. Service de génétique, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau, Tours, France
7. Unit of Fetal Pathology, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Antoine Bécclère Hospital, Paris, France
8. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), UMR-1195, Université Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France
9. Laboratory of Molecular and Physiopathological bases of osteochondrodysplasia, INSERM UMR 1163, F-75015, Université de Paris, Imagine Institute, Paris, France
10. Department of Genetics, Reference Centre for Skeletal Dysplasia, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Necker-Enfants Malades Hospital, Paris, France
11. Institut Neuromyogène, CNRS UMR 5310 - INSERM U1217, Université Claude Bernard, Lyon 1, Lyon, France

Mots clefs : scoliosis, multiple dislocations, epileptic encephalopathy, rapid whole-exome sequencing, SCN1A

Résumé :

Dravet syndrome is a rare but well known epileptic syndrome associated to *SCN1A* variants in about 80% of the cases.

We report the case of a newborn girl with a *SCN1A* variant associated to a peculiar phenotype, distinct to the usual Dravet Syndrome.

She is the first child of healthy unrelated parents. She was born by cesarean section at 38 weeks of amenorrhea because of breech presentation and difficult extraction, after an uneventful pregnancy. At birth, she displayed valgus feet and hands, short limbs, and narrow chest, and was admitted to the neonatal intensive care unit because of breathing pauses, and tonic episodes with blockpnea, desaturation and bradycardia, occurring about 10 times a day and often provoked by tactile stimulation. EEG recorded these episodes of non-epileptic origin, raising the hypothesis of hyperekplexia, but clonazepam did not allow to stop them. She also showed severe hypotonia with poor sucking and lack of archaic reflexes. Brain MRI and ENMG were normal. Radiographs showed a narrow chest, with a severe thoracic scoliosis, as well as short long bones, congenital hip dislocation, vertical talus, spinal malformation and multiple contractures. At 1 month and 26 days of age, she presented a focal seizure recorded on video-EEG.

We first performed an array-CGH which was normal. We then performed a trio whole-exome sequencing (WES) which was our first experience of fast-exome strategy in Lyon. We identified a heterozygous *de novo* variant in exon 17 of *SCN1A* gene (c.2648T > C (NM_001165963.1); p.(Ile883Thr)), which was classified as pathogenic on the base of some isolated observations with similar phenotype associated to *SCN1A* gain-of-function variants. These patients were characterized by early epileptic encephalopathy and dystonia. Besides, recent reports also described severe neuro-orthopedic phenotypes, with epileptic encephalopathy and arthrogyrosis or multiple contractures possibly associated with severe congenital scoliosis, related to *SCN1A* pathogenic variants. Based on this hypothesis, carbamazepine was introduced and did indeed allow to better control her episodes of non-epileptic fits.

Thus, our findings and the previously reported cases expand the phenotype of severe *SCN1A*-related disorders, which may include a striking skeletal involvement. Moreover, our case highlights the challenges of rapid WES in critical neonatal patients since the results can guide the management and allow precision therapy. Finally, our case emphasizes the complexity of WES interpretation in neonates. Indeed, our patient was only 12 days old when WES was prescribed and she developed additional symptoms after the first interpretation, which allowed us to better characterize her phenotype and to reclassify the *SCN1A* variant as pathogenic. This result reiterates the necessity of a close multidisciplinary collaboration between clinicians and biologists in order to improve the diagnostic yield of genome-wide analysis in newborns.

Pièce jointe : abstract_AGHM2022_pathologies_du_neurodev._case-reportSCN1A_PaulineMONIN.docx

x28174 : Caractérisation clinique et moléculaire d'une patiente avec cutis laxa autosomique récessive de type 1 liée au gène LTBP4 : à propos d'une observation et revue de la littérature

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Jean-Marie Ravel (1, 2), Margot Comel (1), Marion Wandzel (1), Mathilde Renaud (3, 2), Laëtitia Lambert (4), Anne-Claire Bursztejn (5), Céline Bonnet (6, 7)

1. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
2. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
3. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
4. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
5. Département de dermatologie, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
6. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
7. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, Vandoeuvre Les Nancy, France

Mots clefs : Cutis laxa autosomique récessive de type 1 (ARCL1), gène LTBP4, NGS

Résumé :

Le cutis laxa autosomique récessive de type 1 (ARCL1) est une maladie généralisée du tissu conjonctif très rare caractérisée par l'association d'une peau inélastique, ridée et formant des plis et de manifestations systémiques sévères (atélectasies et emphysème pulmonaires, anomalies vasculaires et diverticules des tractus gastro-intestinal et urogénital). Nous rapportons ici une jeune patiente avec notion de consanguinité chez les parents présentant un tableau clinique fortement évocateur de cutis laxa : signes cutanés, emphysème pulmonaire, dyspnée et dysmorphie faciale caractéristique. Le séquençage de l'exome clinique a permis de mettre en évidence une variation probablement pathogène à l'état homozygote dans le gène *LTBP4*. Les deux parents sont porteurs à l'état hétérozygote. L'étude moléculaire de la fratrie non atteinte montre qu'aucun n'est porteur de la mutation à l'état homozygote. Il s'agit d'une délétion en phase de 9 nucléotides située au niveau des premiers nucléotides de l'exon 29 NM_001042544.1(LTBP4):c.3885_3893del p.(Asp1295_Asp1297del). Nous avons réalisé une RT-PCR et un séquençage Sanger de l'ADNc afin de déterminer l'effet de cette variation sur l'ARN. Nous décrivons le phénotype clinique observé et réalisons une revue de la littérature.

Pièce jointe : 2021 Résumé Assises LTBP4.docx

x28175 : Etude fonctionnelle de mutations du gène VHL identifiées chez des patients atteints de polyglobulies ou de cancers héréditaires.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Loïc Schmitt (1), Valéna Karagiannis (1), Marion Lenglet (1), Sophie Couvé (2), Franck Chesnel (3), Anne Couturier (3), Marine Delamare (1), Alexandre Buffet (4), Amandine Le Roy (5), Florence Robriquet (1), Céline Garrec (6), Fabrice Airaud (6), Valentine Lesieur (1), Karim Si-Tayeb (1), Amandine Caillaud (1), Caroline Chariou (7), Anne Gaignerie (7), Stéphane Béziau (6), Odile Cabaret (8), Alice Fievet (9), Holger Cario (10), Bruno Cassinat (11), Thierry Leblanc (12), Anne Barlier (13), Grégory Mougel (13), Brigitte Bressac (8), Sophie Giraud (14), Pascal Pigny (15), Yan Beauverd (16), Celeste Bento (17), Stéphane Richard (18), Anne Paule Gimenez-Roqueplo (19, 20), Nelly Burnichon (4), Yannick Arlot (3), François Girodon (21), Betty Gardie (22)

1. Unité de recherche de l'Institut du Thorax, Nantes, -, Nantes, France
2. CNRS UMR 9019, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Ecole Pratique des Hautes Etudes, Villejuif, France
3. Institut de Génétique et Développement de Rennes, UMR 6290, CNRS, Université de Rennes, -, Rennes, France
4. Service de Génétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France
5. Unité de recherche de l'Institut du Thorax, Nantes, EPHE, Nantes, France
6. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
7. Plateforme plateforme iPSC, Université de Nantes, CHU Nantes, SFR Santé, FED 4203, INSERM UMS 016, CNRS UMS 3556, Nantes, France
8. Service de Génétique Médicale, Gustave Roussy, Villejuif, France
9. Service de Génétique, Gustave Roussy, Villejuif, France
10. Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University Medical Center Ulm, Ulm, Allemagne
11. Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris, France
12. Hôpital Robert Debré, APHP, Paris, France
13. Laboratoire de Biologie Moléculaire Hôpital de la Conception, CHU Marseille, Marseille, France
14. Service de Génétique Médicale, CHU Lyon, Lyon, France
15. Service de Génétique Médicale, CHU Lille, Lille, France
16. -, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse
17. Department of Hematology, Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra, Coimbra, Portugal
18. Hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin Bicêtre, France
19. Département de Médecine Génomique des Tumeurs et Cancers, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France
20. Université de Paris, PARCC, INSERM, -, Paris, France
21. , CHU Dijon, Dijon, France
22. Unité de recherche de l'Institut du Thorax, Nantes, Ecole Pratique des Hautes Etudes, Nantes, France

Mots clefs : Hypoxie, érythrocytose, phéochromocytosme, épissage, exon cryptique, test minigène**Résumé :**

Le gène *VHL* joue un rôle majeur dans la régulation de la voie de l'hypoxie. Des mutations germinales hétérozygotes de *VHL* sont responsables de la maladie de von Hippel-Lindau caractérisée par le développement de tumeurs richement vascularisées dont des hémangioblastomes, des cancers du rein et des phéochromocytomes. Il a également été montré que des mutations de *VHL* homozygotes étaient à l'origine d'érythrocytoses caractérisées par un excès de production de globules rouges lié à un taux d'érythropoïétine élevé. L'objectif du laboratoire est d'identifier les mécanismes moléculaires à l'origine de ces différents phénotypes.

Nous avons décrit que le gène *VHL* possédait une structure et une régulation de son épissage complexes. Nous avons identifié un nouvel exon cryptique (nommé E1') dans une région intronique profonde du gène *VHL*. Nous avons identifié des mutations dans cet exon E1' à l'origine du développement d'érythrocytose ou de la maladie de VHL (sans aucune autre mutation dans *VHL*). Nous avons également mis en évidence le rôle pathogène de mutations synonymes identifiées dans l'exon 2 de *VHL* chez des familles atteintes d'érythrocytose ou de la maladie de VHL, avec une perturbation de l'épissage et un saut de l'exon 2.

Nous décrivons ici 21 nouveaux patients atteints d'érythrocytose ou de tumeurs du spectre VHL et porteurs de mutations localisées dans différentes régions du gène (dont 14 cas dans E1').

Nous avons développé différents tests fonctionnels (test rapporteur d'épissage « minigène », mesure de

l'expression des différents transcrits *VHL* dans des lignées lymphoblastoïdes de patients, test rapporteur luciférase) et mis en place un modèle cellulaire à partir de cellules souches pluripotentes induites dans le but d'étudier l'impact des variants génétiques identifiés.

Nous avons ainsi démontré que certains des variants localisés dans le nouvel exon cryptique E1' entraînent une perturbation sévère de l'épissage du gène *VHL*. L'impact fonctionnel de certains variants restent encore difficile à déterminer, notamment ceux identifiés chez les patients atteints de phéochromocytomes.

Ces expérimentations ont permis de mettre en évidence le rôle causal de plusieurs variants *VHL* mais ont mis en lumière la limite des tests rapporteurs dans l'étude de mécanismes fins de régulation.

x28176 : Diagnostic anténatal d'une fœtopathie liée à un variant pathogène du gène RAC3 et discussion autour des diagnostics différentiels en imagerie

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sara Cabet (1), Alexandre Vasiljevic (2), Audrey Putoux (3, 4), Audrey Labalme (3), Damien Sanlaville (3, 4), Nicolas Chatron (3, 4), Laurent Guibaud (1, 5), Gaetan Lesca (3, 4)

1. Service d'Imagerie pédiatrique et fœtale, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
2. Institut de pathologie multi-sites des Hospices Civils de Lyon, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
3. Service de génétique, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
4. équipe GENDEV, CRNL, INSERM U1028, CNRS UMR 5292, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
5. Centre de compétence des malformations vasculaires superficielles, filière FAVA-Multi et Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

Mots clefs : agénésie du corps calleux, arthrogrypose, diencéphalosynapsis, fœtopathie, pied bot, pont bifide, tronc cérébral en « Z », RAC3

Résumé :

Le gène *RAC3*, codant pour une GTPase à forte expression cérébrale, a été récemment impliqué en pathologie humaine chez six patients âgés de 5 à 19 ans porteurs d'un variant pathogénique *de novo* du gène *RAC3*. Ils présentent un retard global du neurodéveloppement, une épilepsie, des troubles du tonus et une dysmorphie faciale (OMIM#618577). Les imageries cérébrales post-natales de ces patients mettent en évidence des malformations de la ligne médiane incluant une agénésie du corps calleux et une syntélencéphalie, et de l'étage infra-tentoriel incluant des malformations du tronc cérébral et de Chiari 1.

Nous définissons les données d'imagerie prénatale qui doivent faire évoquer le diagnostic de fœtopathie liée au gène *RAC3* en rapportant l'observation d'un fœtus de sexe masculin présentant une séquence d'akinésie fœtale, une agénésie rénale unilatérale, et des malformations cérébrales complexes. Le séquençage d'exome a mis en évidence un variant faux-sens *de novo* dans le troisième exon du gène *RAC3*. L'analyse supra-tentorielle montre des anomalies de la ligne médiane incluant une agénésie du corps calleux, un diencéphalosynapsis partiel et un défaut d'operculation de la vallée sylvienne. L'analyse infra-tentorielle montre une dysgénésie sévère du tronc cérébral, coudé, avec un pont allongé et bifide, et une dysgénésie vermienne. Les données de fœtopathologie témoignent également d'une dysmorphie faciale et d'une arhinencephalie.

Nous discutons les diagnostics différentiels à évoquer en imagerie prénatale face à un tronc cérébral coudé comme les fœtopathies liées aux gènes *KIAA1109*, *L1CAM*, le syndrome de Walker-Warburg et les tubulinopathies, et précisons les éléments d'imagerie permettant de différencier ces fœtopathies.

Pièce jointe : Assises 2022_RAC3_abstract.docx

**x28177 : Une délétion complète de la CACCC box : nouveau mécanisme conduisant à un phénotype silencieux de bêta
thalassémie**

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Muriel GIANILY-BLAIZOT (1), Jeremy DELAGE (2), Fabienne DANTON (3), Corinne FAVIER (1), Patricia AGUILAR-MARTINEZ (3)

1. Département d'hématologie biologique, CHU de Montpellier, Montpellier, France
2. Service d'hématologie clinique, Clinique du Parc, MONTPELLIER, France
3. département hématologie biologique, CHU de Montpellier, MONTPELLIER, France

Mots clefs : thalassémie, CACCC box, promoteur

Résumé :

Introduction : Les bêta-thalassémies sont des déficits quantitatifs de la chaîne bêta globine, composant la forme majoritaire d'hémoglobine (Hb) adulte (HbA), de transmission autosomique récessive. Les hétérozygotes sont cliniquement asymptomatiques mais peuvent être dépistés devant une anémie microcytaire associée à un taux d'HbA2 supérieur à 3.5%, l'HbF étant inconstamment augmentée. Les anomalies moléculaires sont très variées pouvant toucher toutes les régions du gène *HBB* ou des zones régulatrices plus éloignées sur le locus bêta globine (*Locus control region* LCR).

Méthodes : Dans le cadre d'une PMA, Mr Y est adressé en consultation spécialisée pour l'exploration d'une élévation isolée de l'HbA2 (entre 3,8 et 4,1 %) avec un hémogramme normal (Hb 156 g/L, VGM 86fl). Le patient ne prend aucun médicament. Le bilan thyroïdien, la ferritinémie, la vitamine B12 et les folates sont normaux. Les gènes *HBB*, *HBA1* et *HBA2* codant respectivement pour les chaînes bêta et alpha globine ont été séquencés par méthode Sanger. L'absence de grands réarrangements des loci alpha et bêta globine (chromosomes 16 et 11) a été recherchée par MLPA.

Résultats-discussion : Le séquençage révèle une délétion de 15 paires de bases sur le promoteur du gène *HBB* : [*HBB* :c.-145_-131del] à l'état hétérozygote. Cette délétion n'est pas décrite dans la littérature ni les bases de données. Elle emporte un motif CACCC, site de liaison du facteur de transcription EKLF/KLF1 (*erythroidKruppel-like factor*). EKLF est impliqué dans la régulation de plusieurs gènes grâce à son domaine en doigt de zinc C2H2 reconnaissant les sites canoniques CCNCCCC. Le promoteur du gène *HBB* comporte deux motifs CACC : distal aux positions c.-155_-151 pour lequel une seule variation de séquence a été décrite associée à une bêta-thalassémie silencieuse et proximal aux positions -140_-136 siège de 7 variants beta-plus-thalassémiques. L'absence d'anémie et/ou de microcytose chez Mr Y contraste avec la perte complète du motif CACC. La présence d'une alpha-thalassémie réduisant le déséquilibre chaîne alpha et bêta aurait pu expliquer l'atténuation du phénotype, mais le séquençage normal des gènes alpha globine et l'absence de grand réarrangement en MLPA rend ce diagnostic peu probable. EKLF joue un rôle critique dans la différenciation érythroïde, les souris *Eklf*^{-/-} ont un tableau de bêta-thalassémie et décèdent précocement d'anémie. Cependant la délétion *in vitro* de la CACC box du gène *HBB* montre qu'EKLF interviendrait aussi indépendamment du motif CACC proximal, une hypothèse qui suggère le rôle d'autres éléments CACC en amont sur le LCR.

Conclusion : La délétion complète du motif CACC proximal, variant naturel décrit ici pour la première fois, à l'état hétérozygote, chez un patient peu symptomatique confirme que ce motif n'est pas indispensable à l'action du facteur de transcription érythroïde EKLF/KLF1. Toutefois, dans la démarche de PMA du patient, il a été recommandé de vérifier le statut de la donneuse.

x28181 : « MN1 C-terminal truncation syndrome » (syndrome CEBALID) et au-delà : à propos d'une mutation faux sens récurrente chez deux patients non apparentés.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Louis Januel (1), Julie Jurgens (2), Nancy Vegas (3), Brenda Barry (2), Chan Wai-Man (2), Eleina M. England (4), Joseph L. Demer (5), Elizabeth Engle (2), Laurent Guibaud (6), Valérie Cormier-Daire (7), Damien Sanlaville (8), Caroline Janel (9), Jeanne Amiel (3), Renaud Touraine (10), Chris Gordon (3), Massimiliano Rossi (8)

1. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
2. Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Boston, Etats-Unis
3. Laboratoire d'Embryologie et de Génétique des Malformations, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) UMR 1163 , Institut Imagine, Paris, France
4. Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, Boston, Etats-Unis
5. Department of Ophthalmology and Stein Eye Institute, University of California, Los Angeles, Etats-Unis
6. Service d'Imagerie Médicale, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
7. Service de Génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
8. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
9. Service de Biochimie et Génétique Moléculaire, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
10. Service de Génétique Clinique, Chromosomique et Moléculaire, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

Mots clefs : CEBALID, MCTT syndrome, MN1, WGS, AURAGEN

Résumé :

Le syndrome « MN1 C-terminal truncation (MCTT) », est une entité pathologique découverte en 2020 caractérisée par des anomalies multiples du développement. Ses principales caractéristiques phénotypiques sont résumées dans l'acronyme CEBALID qui correspond aux caractéristiques cliniques suivantes : anomalies Cranio-faciales, des oreilles (Ears), du cerveau (Brain), un retard de Langage expressif et une Déficience Intellectuelle. A ce jour, 25 patients ont été rapportés, présentant tous des variants tronquants situés dans la partie C-terminale du gène *MN1*, ce qui a contribué à nommer cette pathologie (MCTT syndrome).

Dans le cadre d'une collaboration internationale, nous rapportons ce qui, à notre connaissance, est le premier exemple de variant faux sens du gène *MN1*, chez deux patients non apparentés présentant un syndrome chevauchant avec le syndrome « MCTT/CEBALID » auquel s'ajoute une pointe du nez bifide et des fentes palpébrales étroites.

Les caractéristiques cliniques de ces deux patients restent proches du phénotype CEBALID. La patiente 1, française, présente un tableau associant un retard des acquisitions psychomotrices, une crâniosténose complexe opérée, un hypertélorisme, des fentes palpébrales étroites, un strabisme, une hypoplasie sévère de l'étage moyen avec une racine du nez large et hypoplasique, et une pointe bifide, une scoliose sévère, une surdité appareillée, une déficience intellectuelle modérée. Le patient 2, américain, présente une dysmorphie faciale très similaire à la patiente 1, associant un étage moyen très hypoplasique, un nez à la racine large et à la pointe bifide, une proptose oculaire, un hypertélorisme, un strabisme, des fentes palpébrales étroites et obliques en haut et en dehors, un metatarsus adductus bilatéral, un retard de motricité globale et fine, un retard de langage sévère, des crises convulsives fébriles, une surdité mixte de transmission et de perception, et des apnées du sommeil obstructives.

Un bilan étiologique exhaustif a été réalisé chez les deux patients : l'étude du génome entier réalisée chez la patiente 1 sur la plateforme AURAGEN et l'étude de l'exome réalisée chez le patient 2 ont montré la présence d'un même variant faux sens dans le gène *MN1*, survenu *de novo* chez la patiente 1 et non retrouvé chez le père du patient 2 (mère non testée). Ce variant est absent de la base de données gnomAD.

Des études fonctionnelles sont prévues pour confirmer formellement la pathogénicité du variant mais la concordance phénotypique frappante nous incite à le classer en variant de classe 4. Nous sommes intéressés à colliger d'autres observations avec variant faux sens pour confirmer ce point et mieux décrire la variabilité phénotypique au locus *MN1*.

Note : Nous remercions le LBM-FMG2025 AURAGEN qui a permis la réalisation du bilan moléculaire de la patiente 1 avec le soutien de la DGOS.

Pièce jointe : Abstract CEBALID_29.09.2021 final.docx

x28182 : Syndrome microdélétionnel 10q26: nouvelle région minimale critique et possible implication des gènes *INSYN2* et *NPS* dans le phénotype cognitif

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Florian Cheric (1), Mathis Lepage (2), Ganaelle Remerand (3), Christine Francannet (1), Amélie Delabaere (4), Gaelle Salaun (2, 5), Céline Pebrel-Richard (2), Philippe Vago (2, 5), Andrei Tchirkov (2, 5), Carole Goumy (2, 5)

1. Service de génétique clinique, Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du Développement et syndromes malformatifs du Sud-Est", CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
2. Cytogénétique médicale, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
3. Service de pédiatrie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
4. Unité de médecine fœtale, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
5. INSERM, U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

Mots clefs : Délétion 10q26, région minimale critique, *DOCK1*, *INSYN2*, *NPS*, déficience intellectuelle, retard de croissance

Résumé :

Contexte :

Le syndrome de microdélétion subtélomérique 10q26 est un syndrome rare, hétérogène sur le plan clinique. Il est caractérisé par un retard de développement et une déficience intellectuelle variable, un retard de croissance pré et post-natal, des malformations congénitales et des particularités morphologiques. La corrélation génotype-phénotype n'a pas encore clairement établie.

Case report :

Nous avons identifié par CGH-array une nouvelle délétion 10q26 de 860 kb chez un fœtus présentant un retard de croissance intra-utérin. La microdélétion était héritée de sa mère qui présentait une légère déficience intellectuelle, un retard statural, une microcéphalie et des particularités morphologiques. La région délétée englobait seulement quatre gènes codants, *DOCK1*, *INSYN2*, *NPS* et *FOX12*. A la naissance, le cas index présentait aussi des particularités morphologiques ainsi que des pieds bots bilatéraux et une clinodactylie bilatérale. A l'âge de deux ans il présentait un retard psychomoteur. Leur phénotype était compatible avec les caractéristiques cliniques décrites dans la littérature.

Conclusion :

Cette étude rapporte la plus petite délétion 10q26 identifiée à ce jour et permet de proposer une région minimale critique plus précise associée au syndrome de microdélétion 10q26. Sur les 4 gènes codants présents dans la délétion, 3 retiennent notre attention : *DOCK1*, qui est impliqué dans la neurogénèse et est le principal gène candidat, ainsi que *INSYN2* et *NPS*, qui pourraient être impliqués dans les fonctions cognitives.

Pièce jointe : Résumé 10q26.docx

x28183 : Expérience monocentrique de l'utilisation du logiciel BOADICEA V5 dans la surveillance mammaire des femmes à Haut Risque (HR) de cancers

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Geoffrey BERTOLONE (1), Doriane LIVON (1), Rémi MOUNIER (1), Julie ROBBE (1), François EISINGER (1), Cornel POPOVICI (1, 2), Jessica MORETTA (1), Catherine NOGUES (1, 3)

1. Oncogénétique clinique, Département d'anticipation et de suivi du cancer, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
2. Laboratoire d'Oncogénétique Moléculaire, Département de Biologie du Cancer, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
3. IRD, SESSTIM, Inserm, Aix-Marseille Université, Marseille, France

Mots clefs : BOADICEA, logiciel, calcul de risques, cancers, sein, oncogénétique, HAS

Résumé :

Introduction

Le cancer du sein est le plus fréquent et la première cause de décès par cancer chez la femme. Pour cette raison, la France a mis en place un programme national de dépistage organisé du cancer du sein tenant compte uniquement de l'âge. En 2014, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié des recommandations de surveillance pour les femmes à HR « élevé » et « très élevé » de cancer du sein en donnant des critères basés sur certains facteurs de risque mais sans préconiser un logiciel de calcul de risque ni de seuil. Il est admis qu'un risque de cancer du sein de plus de 3% à 5 ans ou 25 % au cours de la vie, voire un risque relatif (RR) supérieur à 2 peuvent être considérés comme du HR. La HAS a évalué certains logiciels sans pouvoir conclure sur l'utilisation d'un en particulier. Aucun n'intègre à la fois les facteurs de risques individuels et génétiques et aucun ne compare ce risque à celui de la population générale. Les prédictions de ces modèles restent médiocres ce qui ne permet pas de valider leur utilisation. En 2020, une version 5 du logiciel BOADICEA a été mise en place et comporte des améliorations qui semblent pouvoir valider son utilisation en oncogénétique.

Matériel et méthodes

Une recherche bibliographique exhaustive des standards au niveau national et international a été réalisée afin d'aider à définir le HR mammaire et à comparer les pratiques. Dans notre équipe d'oncogénétique, nous avons utilisé le logiciel BOADICEA pour les dossiers nécessitant une évaluation en RCP sur 12 mois afin de mieux évaluer le fonctionnement et les spécificités de la version 5 en comparant les résultats obtenus sur l'estimation des risques de cancer du sein et de l'ovaire avec la version précédente. Une synthèse de ce retour d'expérience sera présentée avec un focus sur certains dossiers ayant nécessité une discussion en RCP.

Résultats et Perspectives

La V5 de BOADICEA permet d'intégrer les facteurs de risque génétiques : résultats de panels comprenant les nouveaux gènes, validés ou non et les scores de risques polygéniques ; et les facteurs individuels : densité mammaire, consommation d'alcool, parité, âge des premières règles,

contraception, prise de THS. BOADICEA permet de comparer le risque individuel à celui de la population générale estimé dans cette version à 11,5%. Des cas seront décrits en comparant les calculs de risque de la V5 à ceux de la V4. Cela permettra de discuter des seuils utilisés (23% équivalent à un RR de 2, ou 25% selon la définition HAS ou un seuil avec un risque sur 5 ou 10 ans). Ces seuils ont déjà été définis dans certains pays qui ont validé BOADICEA dans leur pratique depuis les dernières améliorations. Il semble donc nécessaire de rediscuter de l'utilisation en « routine » de BOADICEA, qui est le logiciel le plus complet à ce jour. Un groupe de travail pourrait être créé pour essayer d'homogénéiser les pratiques sur le territoire français et ainsi avoir une vision plus personnalisée du risque de cancer du sein.

Pièce jointe : Expérience monocentrique de l'utilisation du logiciel BOADICEA V5 dans la surveillance mammaire des femmes à Haut Risque (HR)
de cancers.doc

x28185 : Présentation foetale et pénétrance incomplète des variations de SMARCC1.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nicolas Rive Le Gouard (1), Romain NICOLLE (2), Mathilde LEFEBVRE (3), Solveig HEIDE (4), Romulus GRIGORESCU (3), Antoinette GELOT (3), Nicolas DERIVE (5), Jean-Marie JOUANNIC (6), Geneviève QUENUM-MIRAILLET (7), Sandra CHANTOT-BASTARAUD (8), Boris KEREN (9, 10), Delphine HERON (11), Tania ATTIE-BITACH (12, 13)

1. , , Paris, France
2. Service de médecine génomique des maladies rares, UF MP5 , Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris, France, Paris, France
3. Service de Foetopathologie, Hôpital Armand Trousseau, HUEP, APHP Sorbonne Université, Paris, France
4. UF de Génétique Médicale et CRMR « Déficience intellectuelle », Département de Génétique , Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP Sorbonne Université, Paris, France., Paris, France
5. , Laboratoire de Biologie Médicale Multisites SeqOIA, Paris, France., Paris, France
6. Gynécologie obstétrique, Centre de Référence C-MAVEM, Hôpital Trousseau, APHP, Sorbonne Université, Paris, France
7. Service de Cytogénétique, Hôpital Armand Trousseau, HUEP, APHP Sorbonne Université., Paris, France
8. Service de Cytogénétique, Hôpital Armand Trousseau, HUEP, APHP Sorbonne Université, Paris, France
9. UF de Génomique du Développement, Département de Génétique., , Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP Sorbonne Université., Paris, France
10. , Laboratoire de Biologie Médicale Multisites SeqOIA, , Paris, France
11. UF de Génétique Médicale et CRMR « Déficience intellectuelle », Département de Génétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, APHP Sorbonne Université, Paris, France
12. Service de médecine génomique des maladies rares, UF MP5., Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP., Paris, France
13. , Laboratoire de Biologie Médicale Multisites SeqOIA, Paris, France

Mots clefs : Ventriculomégalie, SMARCC1, Fœtus, Pénétrance incomplète, SWI/SNF complexe

Résumé :

La ventriculomégalie cérébrale est définie par une augmentation du volume des ventricules latéraux (> 10 mm en anténatal). Elle peut être la conséquence d'une surproduction de liquide cérébro-spinal ou d'un obstacle à l'écoulement qui peut être secondaire (infections, hémorragies etc.) ou primitif. La sténose de l'aqueduc de Sylvius, isolée ou associée à d'autres malformations, est une des causes obstructives responsable d'hydrocéphalie triventriculaire et plusieurs gènes ont été décrits dans la littérature dont *L1CAM*, *MPDZ*, *CRB2*.

Le gène *SMARCC1*, codant une protéine de la famille SWI/SNF a un rôle de régulateur transcriptionnel par remodelage de la chromatine et a été identifié en 2018 comme responsable d'hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc. Seuls 3 autres cas postnataux ont été rapportés depuis.

Le séquençage de génome par la plateforme SeqOIA (dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025) a permis d'identifier 2 fœtus indépendants porteurs de variations tronquantes dans le gène *SMARCC1* et présentant une ventriculomégalie.

Il s'agit de la première description anténatale de ventriculomégalie due à *SMARCC1*. Nous détaillerons le phénotype précis de ces 2 fœtus similaires et présenteront une revue de la littérature de cette pathologie. Ce syndrome comporte une ventriculomégalie, constante, et peut s'accompagner d'autres malformations cérébrales. De plus, une pénétrance incomplète est rapportée, en accord avec le caractère hérité de deux parents asymptomatiques des deux variants identifiés, constituant un piège possible pour l'analyse du génome.

En conclusion, ce travail constitue la première description foetale du phénotype *SMARCC1*.

x28191 : 9 nouveaux cas de dysplasie spondylo-métaphysaire avec fractures en coin : spectre phénotypique des mutations du gène FN1.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Caroline Michot (1, 2), Pauline Marzin (1, 2), Geneviève Baujat (1, 2), Eugénie Koumakis (3), Anne Dieux-Coeslier (4), Massimiliano Rossi (5), Coralie Haudry (6), Anne-Laure Tourre (6), Julie Steffann (6), Sophie Rondeau (1, 2), Valérie Cormier-Daire (1, 2)

1. Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Service de médecine génomique des maladies rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France
2. Université de Paris, INSERM UMR1163, Hôpital Necker-Enfants Malades, Institut IMAGINE, Paris, France
3. Service de Rhumatologie, Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France
4. CHU Lille, Clinique de Génétique « Guy Fontaine », CHU Lille, Lille, France
5. Service de Génétique, Centre de Référence Anomalies du Développement et Centre de Compétences Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
6. Service de médecine génomique des maladies rares, Hôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France

Mots clefs : dysplasie spondylo-métaphysaire; fractures en coin; FN1; fibronectine

Résumé :

La dysplasie spondylo-métaphysaire avec fractures en coin (DSM-FC, MIM 184255) est une maladie osseuse autosomique dominante rare, entraînant irrégularités métaphysaires, coxa vara, scoliose et ossifications secondaires au niveau des cartilages de croissance (« fractures en coin »). La DSM-FC est en lien avec des mutations de *FN1*, codant pour la fibronectine, glycoprotéine de la matrice extracellulaire. Des mutations hétérozygotes de *FN1* sont aussi impliquées dans la glomérulopathie avec dépôts de fibronectine (GDF). A ce jour, seules 13 familles avec DSM-FC ont été décrites.

Notre étude a pour but de mieux connaître l'histoire naturelle de la DSM-FC. Nous avons recruté 9 cas via les CRM et CCMR des Maladies Osseuses Constitutionnelles. Ils sont issus de 5 familles : 2 cas sporadiques et 3 cas familiaux dominants. La cohorte comprend : 2 filles et 7 hommes d'origine Caucasienne et Africaine ; 6 enfants âgés de 3 à 14 ans et 3 adultes.

Des mutations hétérozygotes faux-sens de *FN1* (1 déjà décrite) ont été identifiées par NGS ciblé dans les 5 familles. 4 mutations sont localisées dans le domaine fibronectin (FN) type-I et 1 dans la partie N-terminale du domaine FN type-III. Les mutations liées à la GDF sont localisées dans la partie C-terminale du domaine FN type-III.

Les 3 hommes adultes mesurent entre 121 et 160 cm. 2/6 enfants ont présenté une hypotrophie pondérale néonatale et 3 une taille de naissance inférieure au 5^{ème} percentile. L'évolution montre un infléchissement après 2 ans, avec des tailles entre -3 et -5,5 DS pour 4 enfants (dont un ayant déficit en GH récemment diagnostiqué). Les 2 autres sont stables à -1,5 DS (à 6,5 ans, spontanément) et -2 DS (à 14 ans, sous GH indiquée pour RCIU depuis ses 6 ans). Dans 2 familles, une hyperlaxité articulaire est notée et un genu valgum est fréquent. 3 cas seulement ont une scoliose, mais une hyperlordose lombaire est quasi systématique.

Radiologiquement, la dysplasie métaphysaire et la coxa vara sont constantes. 8/9 cas ont eu des chirurgies de hanches. Les fractures en coin ne sont plus visibles chez les adultes ; 4/6 enfants en présentent. Les vertèbres sont ovoïdes chez 3/6 enfants, et souvent hautes, notamment à l'âge adulte. Un enfant présente une impression basilaire avec kyste de la fosse postérieure.

Aucun patient ne présente d'atteinte de la fonction rénale, ni de protéinurie.

Notre étude confirme une corrélation génotype-phénotype, notamment avec la localisation de la mutation. Aucun des patients avec DSM-FC ne présente de glomérulopathie à ce jour. La dysplasie métaphysaire et la coxa vara sont constantes. L'apparition possible d'une scoliose et d'une impression basilaire souligne l'importance du suivi systématique du rachis, avec étude de la base du crâne. La prise en compte d'une possible hyperlaxité articulaire est importante pour le suivi orthopédique. Enfin, l'évaluation de la sécrétion de GH et de l'impact à long terme du traitement par GH sera importante à préciser dans le futur.

x28193 : Variant pathogène réunionnais du gène LMNA responsable d'un syndrome de Dunnigan modéré : savoir y penser pour un diagnostic et une prise en charge précoce.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Laëtitia Sennsfelder (1), Patrick Munier (1), Caroline Deiller (1), Christine Payet (1), Vincent Dubut (1), François Cartault (1), du CHU de La Réunion CRB (1), Fanny Ferroul (1), Frédérique Payet (1), Paul Gueguen (1), Estelle Nobecourt (2), Bérénice Doray (1), Maud Blanluet (1)

1. Service de Génétique Médicale, CHU Félix Guyon, CHU de La Réunion, Saint Denis, La Réunion, France
2. Service d'Endocrinologie et de Diabétologie, GHRS, CHU de La Réunion, Saint Pierre, La Réunion, France

Mots clefs : FPLD2, LMNA, variant pathogène réunionnais, génotypage, population réunionnaise, mutation réunionnaise, syndrome de Dunnigan

Résumé :

La lipodystrophie partielle familiale de type 2 (FPLD2), ou syndrome de Dunnigan (OMIM#151660), est une maladie rare (prévalence de 1 sur 7000), autosomique dominante, liée à des variants pathogènes du gène *LMNA*, et caractérisée cliniquement par une hypertrophie cervicofaciale du tissu adipeux contrastant avec une lipo-atrophie sous-cutanée des extrémités et du tronc aux alentours de la puberté. Les principales complications sont une insulino-résistance conduisant à un diabète monogénique lipoatrophique, une stéatose hépatique non alcoolique, un syndrome des ovaires polykystiques et une athérosclérose précoce. En 2006, le nouveau variant pathogène c.1961dup du gène *LMNA* (NM_170707.3) est identifié dans la population réunionnaise. Contrairement aux autres variants pathogènes décrits qui engendrent un phénotype marqué à l'état hétérozygote, ce variant pathogène rend compte d'un phénotype modéré. Notre hypothèse est que parmi des patients atteints de pathologies reconnues comme problèmes majeurs de santé publique à La Réunion (diabète monogénique, cardiomyopathie, troubles de conduction/rythme cardiaque), certains soient porteurs de ce variant pathogène.

Le premier objectif a été de déterminer la fréquence des hétérozygotes, les fréquences alléliques et la prévalence de ce syndrome dans la population réunionnaise, puis d'évaluer la fréquence de ce variant pathogène dans des groupes de patients. L'analyse de l'ADN leucocytaire par hydrolyse exonucléasique de sonde TaqMan (ThermoFisher®) d'une cohorte représentative de la population réunionnaise et de groupes de patients symptomatiques a été effectué afin de réaliser ces différents objectifs.

L'estimation de la fréquence des hétérozygotes et de la fréquence allélique de l'allèle muté à 0,4% et 0,2 % respectivement, permet d'évaluer la prévalence de ce syndrome à 0,4 %. Un patient porteur du variant pathogène réunionnais à l'état hétérozygote a été identifié avec un phénotype atténué et une cardiomyopathie dilatée. Le variant pathogène réunionnais engendre une forme atypique de FPLD2, comportant un risque de cardiomyopathie dilatée. Actuellement sous-estimée et sous-diagnostiquée, la FPLD2, et en premier lieu le variant pathogène réunionnais, doit impérativement être recherché au sein de la population réunionnaise avec diabète et cardiopathie, mais aussi dans d'autres sous-groupes de populations à risque (stéatose hépatique non alcoolique et syndrome des ovaires polykystiques notamment).

Pièce jointe : abstract Assises 2022 Dunnigan_final.docx

x28194 : Identification d'un variant pathogène du gène CELSR1 chez un patient atteint d'hypertension artérielle pulmonaire

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mélanie EYRIES (1), Barbara GIRERD (2), Laurent SAVALE (3), Florent SOUBRIER (1), Marc HUMBERT (4), David MONTANI (4)

1. Génétique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

2. , Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

3. Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

4. Centre de référence de l'hypertension artérielle sévère, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

Mots clefs : Hypertension pulmonaire, cardiopathie cardiaque congénitale, CELSR1

Résumé :

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie rare et grave, de transmission autosomique dominante, définie par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires, résultant de l'oblitération progressive des artères pulmonaires de petit calibre par une prolifération des cellules vasculaires et évoluant vers l'insuffisance cardiaque droite. Depuis la découverte de variants pathogènes dans le gène *BMPR2* en 2000, des variants pathogènes sur plusieurs autres gènes, liés ou non à la signalisation BMPR2, ont été découvertes, faisant de l'HTAP une maladie génétique hétérogène.

Nous réalisons le diagnostic moléculaire pour les patients atteints d'HTAP grâce à un panel de capture ciblé comprenant l'ensemble des gènes connus comme prédisposant à l'HTAP (*ACVRL1*, *AQP1*, *ATP13A3*, *BMPR2*, *BMP10*, *CAV1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *GDF2*, *KCNK3*, *KDR*, *SMAD9*, *SOX17*, *TBX4*) ainsi que d'autres gènes impliqués dans d'autres maladies vasculaires héréditaires.

Nous rapportons ici le cas d'une patiente atteinte d'une maladie cardiaque congénitale associée à une HTAP. Cette patiente a été diagnostiquée avec communication interventriculaire périmembraneuse (VSD) à l'âge de 9 ans. Une HTAP associée a ensuite été diagnostiquée à l'âge de 25 ans entraînant la mise en place d'une thérapie médicamenteuse appropriée. Après 10 ans, la patiente a connu aggravation clinique avec une insuffisance cardiaque droite et malgré une prise en charge en réanimation et une inscription urgente pour transplantation cœur-poumon, la patiente est décédée.

L'analyse génétique réalisée chez cette patiente n'a pas mis en évidence de variant pathogène dans les gènes de l'HTAP. Cependant, l'analyse a révélé un variant tronquant hétérozygote (c.5544dup, p.Thr1849Aspfs*23) situé dans l'exon 12 du gène *CELSR1* (NM_001378328.1, OMIM 604523). Ce variant est classé comme pathogène selon les recommandations de l'ACMG. Le gène *CELSR1* a été inclus dans notre panel pour le diagnostic moléculaire des lymphœdèmes primaires. Des variants du gène *CELSR1* ont également été décrits dans les anomalies du tube neural et chez les patients atteints d'anomalies cardiaques congénitales. Le variant perte de fonction *CELSR1* rapporté ici n'a jamais été décrit dans l'une de ces pathologies. Le gène *CELSR1* joue un rôle dans le développement cardiaque et pulmonaire ainsi que dans l'angiogenèse, ce qui pourrait expliquer la présentation clinique de ce patient associant cardiopathie congénitale, anomalies du parenchyme et HTAP sévère. L'ensemble de ces éléments nous amène à considérer *CELSR1* comme un possible nouveau gène candidat impliqué dans l'HTAP, notamment dans les formes associées à des anomalies du développement pulmonaire et cardiaque.

x28195 : Homéostasie du fer dans les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Chloé Angelini (1), Matthieu Mantecon (2), Anthony Drecourt (2), Clovis Gaborit (3), Agnès Rotig (2)

1. Service de génétique, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

2. Laboratoire de génétique des maladies mitochondriales, Inserm U1163, Institut Imagine, Paris, France

3. Plateforme rAAV, Inserm U1163, Institut Imagine, Paris, France

Mots clefs : NBIA, palmitoylation, fer, homéostasie

Résumé :

Les neurodégénérescences avec accumulation intracérébrale de fer (NBIA) sont un groupe de pathologies héréditaires, ayant pour dénominateur commun une accumulation anormale de fer dans les ganglions de la base du cerveau. Les NBIA sont des maladies extrêmement rares. A ce jour, 15 gènes ont été décrits comme responsables de NBIA. Ces gènes ont des fonctions différentes, et seuls deux (*CP* et *FTL*) d'entre eux sont impliqués directement dans le métabolisme du fer.

Des travaux précédents ont montré que plusieurs lignées de fibroblastes de patients NBIA étaient incapables de limiter l'entrée du fer lié à la transferrine, et présentaient un déficit majeur de palmitoylation du récepteur à la transferrine et de son recyclage, conduisant à une accumulation massive de fer.

Le but de ce travail a été de mieux comprendre la dérégulation de l'homéostasie du fer dans des fibroblastes de patients atteints de NBIA, présentant des mutations dans 7 gènes différents (*PLA2G6*, *WDR45*, *PANK2*, *FA2H*, *C19orf12*, *REPS1* et *CRAT*).

Ce travail a permis de montrer qu'il y avait une dérégulation partielle de la voie d'entrée du fer non lié à la transferrine avec l'augmentation de la quantité du transporteur DMT1 mais aussi de sortie du fer par la ferroportine qui n'est pas augmentée en milieu riche en fer, ne permettant donc pas de faire sortir le fer en excès. Nous avons d'autre part observé une anomalie de l'activité de liaison des *Iron Regulatory Protein* aux *Iron Regulatory Elements*, qui normalement permettent de moduler l'expression des protéines impliquées dans l'entrée, la sortie et le stockage du fer. Enfin, nous avons montré une diminution du contenu en Coenzyme A, probablement à relier au défaut de palmitoylation du récepteur à la transferrine, la palmitoylation étant réalisée grâce au palmitoyl-CoA dont le précurseur est le Coenzyme A.

En conclusion, ce travail a permis de mieux comprendre la dérégulation de l'homéostasie du fer dans les fibroblastes NBIA et d'identifier de nouvelles pistes de recherche.

Pièce jointe : Abstract physiopathologie NBIA.docx

x28197 : Sécurité et efficacité du taselisib à faible dose, un inhibiteur de PI3K, chez les patients adultes atteints de CLOVES ou Klippel-Trenaunay (KTS) : l'essai TOTEM, une étude de phase 1/2 multicentrique ouverte

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Maxime Luu (1), Pierre Vabres (2), Hervé Devilliers (3), Romaric Loffroy (4), Alice Phan (5), Ludovic Martin (6), Fanny Morice-Picard (7), Florence Petit (8), Marjolaine Willems (9), Didier Bessis (10), Marie-Line Jacquemont (11), Annabel Maruani (12), Christine Chiaverini (13), Tristan Mirault (14), Jill Clayton-Smith (15), Maud Carpentier (16), Camille Fleck (16), Agnès Maurer (1), Meriem Yousfi (17), Robert Semple (18), Marc Bardou (1), Laurence Faivre (19)

1. Centre d'Investigation Clinique - Module plurithématique, CHU Dijon, Dijon, France
2. Equipe GAD EA4271, Université de Bourgogne Franche Comté, Dijon, France
3. INSERM CIC1432, UBFC, Dijon, France
4. Radiologie Interventionnelle, CHU Dijon, Dijon, France
5. Service de Dermatologie, CHU Lyon, Lyon, France
6. Service de Dermatologie, CHU Angers, Angers, France
7. Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
8. Service de Génétique Clinique, CHRU Lille, Lille, France
9. Département de Génétique Médicale, Maladies rares et Médecine Personnalisée, CHU Montpellier, Montpellier, France
10. Département de Dermatologie, CHU Montpellier, Montpellier, France
11. Unité de Génétique Médicale, CHU de la Réunion, Saint-Pierre, France
12. Service de Dermatologie, Unité de Dermatologie Pédiatrique, CHU Tours, Tours, France
13. Centre de Référence MRP-Sud, CHU Nice, Nice, France
14. Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, Centre Européen Georges Pompidou, Paris, France
15. Clinical Genetics and Manchester Centre for Genomic Medicine, NHS and Manchester University, Manchester, Royaume-Uni
16. Délégation à la Recherche Clinique et de l'Innovation, CHU Dijon, Dijon, France
17. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs et FHU TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
18. Royal College of Physicians, Edinburgh University, Edinburgh, Royaume-Uni
19. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Taselisib, PI3K, Cloves, Klippel-Trenaunay, Sécurité, Efficacité

Résumé :

Objectif : Les variations pathogènes responsables d'hypercroissance liées à *PIK3CA* (PROS) activent la signalisation de la phosphoinositide 3-kinase. Une thérapie ciblée à l'aide d'un inhibiteur de PI3K est un objectif, mais aucun médicament n'a prouvé son efficacité et sa sécurité dans cette population. Notre objectif était d'établir la tolérance et l'efficacité à six mois du taselisib à faible dose, un inhibiteur sélectif de la PI3K de classe I, chez des patients atteints de PROS.

Méthodes : Des patients de plus de 16 ans atteints de PROS et présentant des variations pathogènes de *PIK3CA* ont été inclus dans un essai de phase IB/IIA multicentrique, ouvert en un seul bras (six patients à 1 mg/jour de taselisib, puis onze à 2 mg/jour). Le principal critère de jugement était la survenue d'une toxicité limitant la dose (DLT). Les critères d'efficacité étaient les changements relatifs après traitement (1) du volume tissulaire dans les sites atteints et non atteints, à la fois cliniquement et par imagerie ; (2) des anomalies vasculaires cutanées, le cas échéant ; (3) des paramètres biologiques ; (4) de la qualité de vie ; et (5) des mesures directement rapportées par les patients.

Résultats : Parmi les 19 patients inclus, 2 ont présenté un DLT (entérite et pachyméningite) conduisant à un arrêt précoce de l'essai (17 traités, 10 ont terminé l'étude). Aucun effet indésirable grave n'est survenu dans la cohorte 1 mg (n = 6). Il n'a pas été noté de réduction significative du volume des tissus affectés (moyenne -4,2 % ; p = 0,81 ; ET 14,01). En revanche, treize (76,4 %) participants ont rapporté une amélioration clinique (réduction de la douleur, résolution des saignements chroniques, amélioration fonctionnelle).

Conclusion : Malgré une amélioration fonctionnelle, le profil de sécurité du taselisib à faible dose exclut son utilisation à long terme. Cet essai a apporté des informations importantes pour les futurs essais thérapeutiques en développement, concernant d'autres inhibiteurs de PI3K. Ces efforts collectifs visent à chercher des solutions pour les patients atteints de PROS, particulièrement candidats à la thérapie ciblée.

Pièce jointe : Abstract TOTEM_Maxime Luu.pdf

x28198 : Glioblastome chez une patiente de 9 ans : identification d'une grande délétion MLH1-LRRFIP2 à l'état hétérozygote.**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Margaux CLEMENT LE CHOISMIER (1), Stéphanie BAERT DESURMONT (1), Edwige KASPER (2), Philippe RUMINY (3), Thierry FREBOURG (4), Laurent RIFFAUD (5), Francisco LLAMAS GUTIERREZ (6), Mathieu VIENNOT (3), Alexandra LESPAGNOL (7), Chloé PUISEUX (8), Philippe DENIZEAU (9), Claude HOUDAYER (2)

1. (1) Département de Génétique, Centre de Génomique et de Médecine personnalisée de Normandie, Inserm U1245, FHU G4 génomique, CHU Rouen, ROUEN, France
2. (1) Département de Génétique, Centre de Génomique et de Médecine personnalisée de Normandie, Inserm U1245, FHU G4 génomique, CHU Rouen, Rouen, France
3. (2) Département de Génétique, Centre de Lutte contre le Cancer Henri Becquerel, Unité Inserm U1245, Centre de Lutte contre le Cancer Henri Becquerel, Rouen, France
4. (1) Département de Génétique, Centre de Génomique et de Médecine personnalisée de Normandie, Inserm U1245, FHU G4 génomique, (*) ce travail est dédié à la mémoire du Pr. FREBOURG., CHU Rouen, ROUEN, France
5. (3) Département de Neurochirurgie, CHU Rennes, Rennes, France
6. (4) Département d'Anatomopathologie, CHU Rennes, Rennes, France
7. (5) Département de génétique moléculaire et génomique, CHU Rennes, Rennes, France
8. (6) Département de Pédiatrie, Oncopédiatrie, CHU Rennes, Rennes, France
9. (7) Service de Génétique Clinique, Hôpital Sud, Rennes, France

Mots clefs : Glioblastome, Syndrome de Lynch, effet fondateur, phénotype extrême**Résumé :**

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 9 ans, issue d'un couple non apparenté, décédée à l'âge de 10 ans d'un glioblastome temporal gauche, traité par exérèse chirurgicale complète, puis protocole STUPP, découvert dans un contexte d'hypertension intracrânienne. A l'examen clinique, la présence d'une tâche café-au-lait inguinale gauche à contour déchiqueté est relevée et il n'existe pas de tâche hypochromique. L'histoire familiale est marquée par la survenue d'un cancer ovarien tardif chez la grand-mère paternelle, branche familiale connue comme évocatrice d'un syndrome de Lynch au Portugal. L'examen anatomopathologique décrit une tumeur gliale d'interprétation délicate, avec absence de mutations IDH1/IDH2/BRAF mais dont l'aspect histopathologique avec mutation c.103G > A, p.(Gly35Arg) de *H3F3A* pose le diagnostic de glioblastome. L'étude somatique à la recherche de perte d'expression des quatre protéines MMR sur la tumeur objective une perte d'expression du complexe protéique MLH1/PMS2 et une tumeur décrite comme stable sur la base des microsatellites analysés. De plus, il n'existe pas de perte d'expression du tissu sain analysé. L'analyse constitutionnelle en panel de gènes digestif révèle une délétion hétérozygote emportant les exons 17 à 19 de *MLH1* et s'étendant jusqu'aux exons 26 et 29 du gène voisin *LRRFIP2* (impliqué dans la voie Wnt/Beta catenine), délétion rapportée comme fondatrice dans la population d'origine portugaise. Aucune autre anomalie, en particulier sur les gènes *POLE* et *POLD1* n'a été identifiée sur le panel. A ce jour, il n'a pas été relayé dans la littérature de tumeurs cérébrales précoces, ou de phénotype extrêmes et atypiques, chez les patients porteurs de cette mutation. Le CMMRD écarté, restent les hypothèses d'un syndrome de Lynch ou d'un syndrome de Turcot, précoces. Afin d'avancer dans la compréhension du phénotype, l'analyse somatique en panel sur prélèvement tumoral ainsi qu'un exome constitutionnel et une étude de transcrits sur lignée lymphoblastoïde ont été réalisés. L'analyse somatique tumorale montre un second hit, une grande délétion emportant *MLH1*, ce qui explique la perte d'expression tumorale MLH1/PMS2. L'analyse de l'exome, en solo, n'a pas permis d'identifier de variant modificateur évident et l'analyse de transcrit n'a pas objectivé d'anomalie d'épissage. La sévérité du phénotype reste donc inexpliquée. Les analyses de transcrits vont être poursuivies à la recherche d'un éventuel transcrit chimérique et d'un mécanisme de *read through*. Il paraît indiqué de proposer une surveillance clinique familiale de type Lynch et par ailleurs, de proposer l'inclusion au sein d'une cohorte de cas similaires.

x28202 : Nouveaux éléments cis-régulateurs clés dans la régulation du gène CFTR

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mégane COLLOBERT (1), Ozvan BOCHER (2), Anaïs LE NABEC (3), Emmanuelle GENIN (4), Claude FEREC (5), Stéphanie MOISAN (5)

1. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1078, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Bretagne Occidentale (UBO), BREST, France
2. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, BREST, France
3. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, Brest, France
4. Inserm, Univ Brest, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, Inserm, Univ Brest, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, Brest, France
5. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1078, Laboratoire de Génétique Moléculaire et d'Histocompatibilité, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU), Hôpital Morvan, BREST, France

Mots clefs : CFTR, mucoviscidose, chromatine, enhancer, cis-régulation

Résumé :

8% du génome humain est recouvert par des éléments *cis*-régulateurs candidats (cCREs). Des anomalies dans ces cCREs à distance des gènes ont été identifiées comme étant impliquées dans diverses pathologies génétiques. Bien que plus de 2100 variants aient été décrits dans le gène *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (CFTR), responsable de la mucoviscidose et ses formes frontalières, il reste néanmoins des cas inexplicables de patients présentant des phénotypes extrêmes ou un génotype incomplet. Le développement de techniques d'étude de la conformation de la chromatine a permis d'identifier plusieurs cCREs à distance et au sein du gène CFTR.

Nous avons appliqué un innovant model bio-informatique, le score GWAS3D, afin d'identifier parmi l'ensemble des introns du gène CFTR, lesquels étaient prédits comme étant potentiellement impliqués dans la régulation du gène CFTR. Des tests d'activités ainsi que de l'immunoprécipitation de la chromatine ont également été réalisés.

Quatre introns du gène CFTR ont été prédits par le score GWAS3D comme impliqués dans la régulation du gène CFTR. Deux d'entre eux étaient déjà décrits comme des *enhancers* principaux dans la régulation du gène CFTR dans des cellules intestinales. De forts effets coopératifs entre les quatre enhancers ont été identifiés, et les analyses de fixation de facteurs de transcription (FTs) ont montré un enrichissement des facteurs HNF1a, p300, FOXA1/2, et CDX2 sur ces régions. En conclusion, deux nouveaux CREs avec des activités *enhancers* coopératives ont été identifiés dans des cellules intestinales, enrichis par d'importants FTs. Ces résultats permettent d'affiner le modèle de régulation 3D du gène CFTR dans des cellules intestinales. Des dysfonctionnements de ces *enhancers* via des encombrements stériques médiés par le système CRISPR *interference* ou *activation* sont en cours d'étude.

Ce travail est soutenu par l'Association Vaincre La Mucoviscidose, la Région Bretagne et l'Association Gaëtan Saleün.

Pièce jointe : Assises_2022_MS.pdf

x28207 : Apport du génome dans l'identification des causes génétiques du syndrome de Bardet-Biedl

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Clarisse Delvallée (1), Adella Karam (1), Alejandro Estrada-Cuzcano (1), Véronique Geoffroy (1), Anne-Sophie Leuvrey (2), Elsa Nourisson (2), Julien Tarabeux (2), Corinne Stoetzel (1), Sophie Scheidecker (1), Emmanuelle Génin (3), Richard Redon (4), Steven McGinn (5), Anne Boland (5), Jean-François Deleuze (5, 6), Hélène Dollfus (1, 7), Jean Muller (1, 2)

1. Laboatoire de Génétique Médicale-U1112, Inserm, Strasbourg, France
2. Laboratoires de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. CHRU Brest, Université de Brest , Inserm UMR1078, Brest, France
4. Université de Nantes, CNRS, l'institut du thorax , Inserm, Nantes, France
5. CNRGH, Institut de Biologie François Jacob, DRF,CEA, Evry, France
6. Centre d'études du polymorphisme humain, Fondation Jean Dausset , Paris, France
7. Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace , Hopitaux Universitaires de Strasbourg, strasbourg, France

Mots clefs : gène BBS5, syndrome du Bardet-Biedl, séquençage complet du génome, variation de structure, cil primaire.

Résumé :

Le syndrome de Bardet-Biedl (BBS) est une maladie génétique rare transmise selon un mode autosomique récessif. BBS se caractérise par les manifestations cliniques suivantes : rétinopathie pigmentaire, obésité, polydactylie, anomalie des organes génitaux, anomalie rénale et lenteur d'idéation. Ces symptômes sont causés par des anomalies du cil primaire, une extension de la membrane plasmique constituée d'un squelette interne de microtubules, regroupant ces pathologies sous le terme de ciliopathies. Le cil fonctionnel est notamment nécessaire pour l'activation des voies de signalisation importante pour le développement de l'organisme comme les voies Sonic HedgeHog (SHH) et Wnt. Jusqu'à présent, 24 gènes ont été identifiés comme responsables du BBS. Notre laboratoire effectue d'une part, les expériences du séquençage à haut débit, incluant le séquençage de panel mais aussi d'exome entier (WES) et plus récemment du génome entier (WGS) pour identifier les variants responsables du phénotype des patients BBS. D'autre part, des tests fonctionnels basés sur des observations de la morphologie cellulaire (présence ou absence de cil, taille du cil...) ou fonctionnelles du cil (SHH) sont réalisés sur des fibroblastes de patients BBS comparativement à des contrôles. Dans cette étude, nous réalisons l'analyse génomique d'une famille caucasienne non consanguine qui présente les manifestations cliniques typiques du BBS. Après avoir réalisé les premières étapes de l'arbre décisionnel diagnostique sans résultat significatif (ANPGM_132 : Sanger ciblé, panel de 58 gènes), nous avons réalisé le séquençage complet de l'exome (WES) puis du génome entier (WGS). Seul le WGS, nous a permis de mettre en évidence chez le cas index une large délétion hétérozygote de 5920 pb englobant les exons 1 et 2 du gène *BBS5* (NM_152384.2:c.1-2272_142+879del). De manière remarquable, cette délétion n'a pas été observée ni par le panel ni par le WES pour laquelle nous proposons une hypothèse. Un second variant hétérozygote de classe 3 a pu être identifié sous la forme d'une duplication d'un acide aminé (c.550_552dupAAT, p.Asn184dup) dans l'exon 6 du gène. En dépit de prédiction en faveur d'un effet pathogène, ce variant reste un variant de signification inconnue (classe 3). Malgré la non disponibilité du matériel biologique des parents, le statut bi allélique des variants a été déterminé sur l'ARN de la patiente. Le second variant a pu également être reclassé de classe 3 à classe 4. En effet, les tests cellulaires ont pu montrer un nombre de cellules ciliées moins important, un cil plus long et une activation moins prononcée de la voie SHH. Nous avons ainsi pu confirmer le diagnostic moléculaire pour cette patiente. Cette étude confirme l'intérêt du séquençage complet du génome pour l'amélioration de la détection des variations structurales pour les maladies rares.

x28209 : Apport du séquençage haut débit dans la stratégie diagnostique de l'Incontinentia Pigmenti

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Fabienne CHARBIT-HENRION (1), Philippe DRABENT (1), Judite de OLIVEIRA SANTOS (1), Adrienne ELMORJANI (1), Cécile FOURRAGE (1), Christine BODEMER-SKANDALIS (2), Smail HADJ-RABIA (2), Julie STEFFANN (1)

1. Service Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades APHP, Paris, France

2. Service de Dermatologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades APHP, Paris, France

Mots clefs : NGS, incontinentia pigmenti

Résumé :

L'*Incontinentia Pigmenti* (IP) est une génodermatose caractérisée par l'association variable d'une atteinte cutanée, oculaire et/ou neurologique. Les manifestations cutanées souvent inaugurales et diagnostiques évoluent en 4 stades successifs. Elles suivent les lignes de Blaschko. L'IP est habituellement létale chez le fœtus de sexe masculin.

La maladie est transmise selon le mode dominant lié au chromosome X. L'IP résulte de mutations familiales (10-25%) ou sporadiques *de novo* (>50%) du gène *IKBKG* codant pour la protéine NEMO du complexe régulateur de la voie NFκB. Des mutations hypomorphes de ce gène sont compatibles avec une survie des garçons qui présentent alors l'association dysplasie ectodermique hypohidrotique et un déficit immunitaire ou un syndrome OLEDAID (Ostéopétrose-Dysplasie ectodermique-Déficit Immunitaire).

Il y a 10-15 millions d'années, *IKBKG* s'est dupliqué en tandem et en sens inversé au locus Xq28. Sur les exons 3 à 10, la forte homologie de séquence (>99%) entre *IKBKG* et le pseudogène *IKBKG 1*) favorise les remaniements dans cette région et explique la délétion récurrente des exons 4 à 10 du gène *IKBKG* qui représente environ 2/3 des allèles mutés ; 2) complique l'interprétation des tests diagnostiques.

Du fait de l'existence du pseudogène, les kits commerciaux d'exome ne capturaient pas *IKBKG*.

L'utilisation « en routine » du séquençage haut débit (kits de capture réalisés à façon) a modifié la stratégie diagnostique. En l'absence de la délétion récurrente, un séquençage haut débit du gène *IKBKG* est proposé, suivi d'un alignement aléatoire des reads sur le gène *IKBKG* ou sur le pseudogène. Les importantes profondeurs de couverture générées par les panels ciblés permettent l'identification de variants ponctuels à un ratio d'environ 25%. La localisation des variants est ensuite vérifiée par séquençage Sanger d'un produit de PCR-long fragment (Long Range PCR) permettant l'amplification spécifique du gène *IKBKG* en s'affranchissant du pseudogène.

Après 3 ans d'activité, le séquençage haut débit réalisé chez 24 patientes atteintes d'IP a permis d'identifier un variant pathogène chez 12 d'entre elles. Parmi elles, 3 patientes présentaient une délétion hétérozygote des exons 1-2 du gène *IKBKG* confirmée par MLPA.

Au total, chez les patientes atteintes d'IP, l'absence de détection de la délétion récurrente des exons 4 à 10 devrait conduire à un séquençage haut débit pour identifier un variant structural ou ponctuel du gène *IKBKG*.

x28211 : Analyse du risque génétique reproductif des couples d'Eugin avec l'utilisation des tests de dépistage génétique de porteurs

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ariadna Bellés (1), Juan José Guillén (1), Aurora Sánchez (1), M^a Jesús López (2), Anna Mallafré (2), Andreas Abraham (2), Flavia Rodríguez (3), Amelia Rodríguez (4)

1. département de génétique, Eugin Euvitro, Barcelone, Espagne
2. Reproduction assistée, Eugin Euvitro, Barcelone, Espagne
3. directrice médicale d'Eugin BCN, Eugin Euvitro, Barcelone, Espagne
4. directrice médicale du groupe Eugin, Eugin Euvitro, Barcelone, Espagne

Mots clefs : PGT-M, tests de dépistage des porteurs, PMA, maladie génétique récessive

Résumé :

Background

Les tests de dépistage génétique de porteurs sont effectués sur des individus sains sans antécédents familiaux de maladies héréditaires pour détecter si un individu est porteur d'une maladie génétique avec un modèle de transmission autosomique récessive ou liée au chromosome X. Ce type de tests étudient les gènes associés à des maladies graves qui affectent de manière significative la qualité de vie ou qui réduisent l'espérance de vie. Dans les couples, ce type de tests détectent s'il existe un risque reproductif, entendu comme le risque d'avoir un enfant affecté. Malgré ces avantages, il existe encore de nombreux couples et même des professionnels qui ne les jugent pas nécessaires.

Objective

Les objectifs sont d'identifier le pourcentage de couples dans lesquels les deux sont porteurs de la même maladie, de les classer selon le risque reproductif et de leur donner le conseil génétique pertinent.

Matériaux et méthodes

Le test qui a été utilisé est le qCarrier plus (qC+) qui étudie plus de 329 maladies récessives (57 liées au chromosome X) en séquençant 303 gènes. Ce test a été effectué sur 474 couples du groupe Eugin (308 à CIRH, 113 à Eugin Barcelone, 47 à Eugin Modène et 6 à Eugin Madrid). Une fois le test génétique est effectué, il existe un processus d'appariement génétique qui consiste à comparer les deux résultats pour voir s'il y a coïncidence et quel est le risque final et la gravité. Ces couples étaient classifiés selon le risque final dans 3 groupes (faible, moyen et haut risque reproductif).

Résultats

Des 474 couples analysées, 41 (8,6%) partagent le même gène muté. Parmi eux, 2,7% sont d'ha

risque puisqu'un gène muté lié à un phénotype grave est partagé en eux (gène *CFTR* lié à la maladie classique, *ATP7B*, *ABCA4*...) tandis que 3,8% ont un risque moyen (*CFTR* lié à l'agénésie des déférents, *SERPINA1* avec un génotype ZS...) et 2,1% ont une combinaison de variants qui ne causent aucune répercussion (gène *CFTR* avec certaines combinaisons de variantes).

6,5% des couples ayant réalisé cette étude génétique avaient de chance d'avoir une descendance atteinte d'une maladie récessive (2,7% au haut risque plus 3,8% au moyen risque). Dans 2,7% des cas, les répercussions seront sévères et, par conséquent, si la couple veut faire PMA, on aura besoin d'une sélection d'embryons (PGT-M) pour écarter les embryons affectés mais pas les porteurs qui seront sains. Finalement, chez 3,8% des couples, l'éventuelle atteinte phénotypique ne répondrait pas aux critères de gravité, le comité pluridisciplinaire du centre (généticien, gynécologue, biologistes) prendra une décision avec les couples et ajustée au cadre légal.

Conclusion

Le pourcentage de couples classés dans les groupes à risque moyen et élevé est de 6,5%, un pourcentage supérieur à celui estimé par la littérature (2-3 %). La possibilité d'effectuer des tests de dépistage des porteurs nous permet d'éviter la naissance d'enfants atteints d'une maladie génétique grave.

Pièce jointe : abstract qC+ matching.pdf

x28214 : Ce qu'apporte la cohorte GenIDA dans la connaissance du syndrome de White-Sutton (POGZ)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Laurence Faivre (1), Laurence Faivre (1), Aurore Garde (2), Jenny Cornaton (3), David Geneviève (4), Christine Coubes (5), Laurence Perrin (6), Philippe Khau-Van-Khien (7), Thomas Smol (8), Catherine Vincent-Delorme (8), Bertrand Isidor (9), Benjamin Cogne (9), Alexandra Afenjar (10), Pauline Burger (11), Fabienne Prieur (12), Annick Toutain (13), A. Gonzalez (14), Charles Bouis (15), Solène Bourgouin (16), S. Lothiaux (17), C. Gonon-Olympiade (18), K. Giraudat (10), Sylvie Odent (19), F. Tissier (19), Solveig Heide (20), Elise Schaefer (21), Christel Thauvin-Robinet (1), Karine Jobard-Garou (22), Bénédicte Gérard (23), Amélie Piton (24), Jean-Louis Mandel (11)

1. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, CHU Dijon, Dijon, France
2. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs et FHU TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
3. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Est, CHU Dijon, Dijon, France
4. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, CHU Montpellier, Montpellier, France
5. Département de Génétique Médicale, Maladies rares et Médecine Personnalisée, CHU Montpellier, Montpellier, France
6. Département de Génétique, Hôpital Robert Debré, Paris, France
7. Unité de Génétique et Cytogénétique, CHU Nîmes, Nîmes, France
8. Service de Génétique Clinique, CHRU Lille, Lille, France
9. Service de Génétique Médicale, CHU Nantes, Nantes, France
10. Service de Génétique Médicale, Hôpital Armand-Trousseau, Paris, France
11. GenIDA, IGBMC, Strasbourg, France
12. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, CHU St Etienne, St-Etienne, France
13. Service de Génétique Clinique, CHU Tours, Tours, France
14. Département de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU Montpellier, Montpellier, France
15. Institut Jérôme Lejeune, Institut Jérôme Lejeune, Paris, France
16. Cabinet de Neuropsychologie, Pôle Médical de la Fontaine, Nîmes, France
17. Institut Médico-Educatif, IME, Saint-Hilaire sur Helpe, France
18. Service de Génétique Clinique, CHU Nantes, Nantes, France
19. Service de Génétique Clinique, IGDR, CHU Rennes, Rennes, France
20. Département de Génétique, Centre de Référence Maladies Rares Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Hôpital la Pitié Salpêtrière, Paris, France
21. Institut Médical de Génétique d'Alsace, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
22. Association White-Sutton, Association White-Sutton, Dijon, France
23. Laboratoire de Biologie Moléculaire, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France
24. Laboratoire de Diagnostic Génétique, CHRU Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : Cohorte, GenIDA, POGZ, connaissance, syndrome

Résumé :

Introduction : Le syndrome de White-Sutton est une maladie neurodéveloppementale rare caractérisée par un retard de développement prédominant sur le langage avec syndrome dysexécutif et lenteur, une déficience intellectuelle (DI) de légère à sévère et des troubles du comportement (anxiété, passivité, stéréotypies, retrait social, troubles de l'attention, difficultés dans la reconnaissance des affects), des troubles de la réfraction, des manifestations gastro-intestinales, une tendance au surpoids, des anomalies à l'IRM cérébrale, secondaire à des variations pathogènes du gène *POGZ*. Une étude collaborative Française comprenant 19 patients avait été initiée, afin de mieux décrire le phénotype neurodéveloppemental du syndrome, basé sur des bilans neuropsychologiques.

Patients et Méthodes : Sous l'impulsion de l'association de patients White Sutton France, les familles Françaises se sont saisies de l'opportunité de la base de données GenIDA pour optimiser les connaissances sur ce syndrome, basé sur les expériences des familles. A partir de 16 patients dont les données ont été implémentées à ce jour, une extraction a pu être réalisée.

Résultats : L'âge médian des patients étaient de 15.2 ans (min 5.7 ; max 39.4) au moment du recrutement (12 sexe féminin, 4 sexe masculin). Ces questionnaires permettent de connaître les difficultés que les parents jugent les plus impactantes sur la qualité de vie. Les troubles cognitifs et du comportement arrivent au premier plan, devant les problèmes organiques. Parmi les points forts des personnes atteintes, il est souvent rapporté le caractère positif, heureux et calme. Des informations détaillées peuvent être recueillies sur l'autonomie, souvent plus que ce qui est recueilli sur le plan médical, et le suivi des principales acquisitions peut se faire en fonction de l'âge, en constatant une grande hétérogénéité clinique. Par exemple, 38% des enfants peuvent s'exprimer à l'aide de phrases correctes, et 15% n'ont aucun langage. Sur le plan de la santé, les courbes de croissances sont évolutives, montant une microcéphalie fréquente.

Conclusion : Ces résultats ont pu être communiqués aux familles lors de la réunion famille-cliniciens-chercheurs de Mars 2021, en présence du Pr Sutton ayant décrit le syndrome. Le retour des familles est un complément très important pour mieux connaître et décrire une pathologie, en plus des publications scientifiques. Il va pouvoir améliorer les connaissances pour le PNDS qui doit paraître en 2022.

Pièce jointe : Abstract_POGZ Genida_Laurence Faivre.pdf

x28217 : Impact de la trisomie 21 sur la vie quotidienne des parents

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Leïla Dardour (1), Hend Dridi (1), Amira M'hamed (1), Amel Tej (2), Asma Ben Cheikh (3), Hassen Kamoun (4), Mediha Trabelsi (5), Ramzi Zemni (1)

1. Département de Génétique Médicale, Faculté de Médecine de Sousse, Sousse, Tunisie
2. Service de Pédiatrie, CHU Farhat Hached, Sousse, Sousse, Tunisie
3. Département de prévention et de sécurité des soins, Hôpital universitaire Sahloul, Sousse, Tunisie
4. Service de génétique médicale, CHU Hedi Chaker, Sfax, Sfax, Tunisie
5. Service de maladies héréditaires et congénitales, EPS Charles Nicolle, Tunis, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Trisomie 21, qualité de vie, Thermomètre de Stress

Résumé :

Introduction : La trisomie 21 (T21) est la cause génétique la plus commune de déficience intellectuelle. La naissance d'un enfant atteint de T21 est considérée comme un événement imprévu qui remet souvent en question la capacité d'adaptation des parents. Dans notre contexte tunisien, il n'existe pas de données disponibles sur l'impact de la T21 sur la vie quotidienne des parents. L'objectif de cette étude était d'évaluer la qualité de vie de ces parents et d'étudier les facteurs qui lui sont associés.

Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale analytique, multicentrique (Services de génétique médicale du CHU Hedi Cheker, Sfax et de l'EPS Charles Nicolle, Tunis, Associations Awladouna à Sfax et l' Union Tunisienne d'Aide aux Insuffisants Mentaux (UTAIM) à Sousse, et service de pédiatrie du CHU Farhat Hached, Sousse), menée entre le 1^{er} Novembre et le 31 Décembre 2018. L'instrument de mesure était un questionnaire : le thermomètre de stress parental (DT-P : Distress thermometer for parents).

Résultats : Sur 131 participants, 74.8% étaient des femmes. Le diagnostic de T21 était fait en postnatal dans 92% des cas, ce qui témoigne de la nécessité de sensibilisation de la population générale sur les moyens de dépistage prénatal. Le sentiment de détresse était présent chez 57.3% des parents. Les problèmes pratiques (surtout professionnels et financiers), émotionnels (notamment la dépression, l'anxiété et la nervosité) et physiques (essentiellement la fatigue, les douleurs et les troubles du sommeil) étaient tous associés statistiquement au score de détresse globale. Néanmoins, il existait peu de problèmes familiaux ou sociaux ; la majorité de parents ayant exprimé leur satisfaction du soutien fourni par leur entourage.

Conclusion : Cette étude a mis l'accent sur le stress quotidien ressenti par les parents d'enfants trisomique. Les différents domaines de la vie quotidienne étaient associés à cette détresse particulièrement les domaines émotionnels et pratiques. Une prise en charge psycho-sociale adaptée et structurée de ces parents permet d'améliorer leur qualité de vie et ainsi celle de leurs enfants.

Pièce jointe : Impact de la trisomie 21 sur la vie quotidienne des parents.docx

**x28218 : La concertation clinico-biologique des variations candidates issues du séquençage haut débit d'exome ou de génome :
le juste équilibre entre le diagnostic et la recherche**

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Laurence Faivre (1), Frédéric Tran-Mau-Them (2), Antonio Vitobello (2), Ange-Line Bruel (3), Anne-Sophie Denommé-Pichon (2), Hana Saфраou (2), Sophie Nambot (4), Julian Delanne (5), Paul Kuentz (3), Anne-Laure Mosca-Boidron (2), Patrick Callier (2), Yannis Duffourd (6), Caroline Racine (2), Quentin Thomas (2), Christophe Philippe (7), Christel Thauvin-Robinet (1)

1. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, CHU Dijon, Dijon, France
2. UMR1231 GAD, Inserm, Université de Bourgogne, Franche-Comté, Dijon, France
3. Equipe GAD EA4271, Université de Bourgogne Franche Comté, Dijon, France
4. Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, CHU Dijon, Dijon, France
5. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs et FHU TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
6. FHU TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
7. FHU TRANSLAD et équipe GAD INSERM UMR 1231, Université de Bourgogne, Franche-Comté, Dijon, France

Mots clefs : Séquençage haut débit d'exome, concertation, clinique, biologie, variation candidate

Résumé :

Le séquençage haut débit d'exome (ES) ou de génome (GS) a représenté une révolution dans la démarche de diagnostic génétique des anomalies du développement. Il permet d'identifier des variants pathogènes dans des pathologies non reconnaissables cliniquement, car leur présentation clinique n'est pas spécifique et la pathologie ultra-rare, et par conséquent mal connue des cliniciens, ou car le spectre phénotypique peut être plus large ou plus étroit que les descriptions initiales. L'ES/GS ont également démontré leur efficacité dans l'identification de nouveaux gènes responsables de maladies rares et de nouveaux phénotypes liés à des gènes déjà connus chez des patients en impasse diagnostique, souvent à partir d'un seul individu, en activant entre autres les solutions de partages de données nationales ou internationales. La nécessité de confronter les données cliniques et biologiques a donc entraîné la création de nouvelles réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'interprétation clinico-biologique (RICB) pour optimiser l'interprétation des données.

Des variations convaincantes sur le plan moléculaire peuvent parfois être écartés car jugés non compatibles en raison d'une présentation clinique non concordante. Dans d'autres cas, des variants convaincants peuvent être écartés car jugés non compatibles avec la ségrégation familiale, notamment lorsqu'ils sont transmis par un parent semblant asymptomatique. Pourtant, les exemples d'hétérogénéité phénotypique pour un même gène et de pénétrance incomplète ou d'expressivité très variable se multiplient. Ces situations expliquent en partie certaines présentations cliniques restées actuellement encore non expliquées sur le plan moléculaire. A partir d'une expérience de plus de 3000 exomes réalisés dans une démarche diagnostique, plusieurs exemples convaincants seront présentés, nécessitant parfois l'appui d'études fonctionnelles pour expliquer la variabilité phénotypique.

Les réunions d'interprétation clinico-biologique (RICB) doivent jouer ce rôle, afin d'évaluer le juste équilibre entre rapporter une variation de signification inconnue (VSI) ou une variation dans un gène de signification inconnue (GUS) pour que l'information ne soit pas perdue, et ne pas le rapporter pour éviter de transmettre une information au patient qui pourrait être délétère dans la gestion d'une incertitude. Il peut en effet être important de rendre un VSI au clinicien afin qu'il puisse être étudié par des analyses complémentaires de recherche translationnelle, notamment fonctionnelles pour aider à sa reclassification (pouvant par exemple nécessiter des prélèvements additionnels). L'échange clinico-biologique permettra de déterminer le type d'information à renseigner sur le compte-rendu d'analyse biologique transmis au prescripteur puis rendu au patient.

Pièce jointe : Abstract la concertation clinico-biologique des variations candidates _Laurence Faivre.pdf

x28219 : Connaissances et attitudes des femmes en âge de procréation en matière de diagnostic prénatal des aneuploïdies fœtales

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Leïla Dardour (1), Hend Dridi (1), Wafa Gasmi (1), Abdeljelil Khelifi (2), Elyes Chabchoub (1), Ramzi Zemni (1)

1. Département de Génétique Médicale, Faculté de Médecine de Sousse, Sousse, Tunisie

2. Service de Gynécologie et obstétrique, CHU Farhat Hached, Sousse, Sousse, Tunisie

Mots clefs : aneuploïdies, connaissances, attitudes, Tunisie, dépistage, diagnostic prénatal

Résumé :

Introduction : Le dépistage précoce et le diagnostic prénatal des aneuploïdies fœtales, donnent au couple le temps de réfléchir afin de prendre une décision libre et éclairée de poursuivre ou non la grossesse. Néanmoins, une bonne connaissance des aneuploïdies fœtales et de leurs moyens de dépistage et de diagnostic est nécessaire pour pouvoir se décider.

Cette étude a pour but d'évaluer les connaissances des femmes tunisiennes et de reconnaître leurs opinions vis-à-vis des moyens de dépistage et de diagnostic prénatal et de déterminer les facteurs qui les influencent.

Méthodes : Etude descriptive transversale incluant toutes les femmes en âge de procréation ayant fréquenté, durant Octobre 2019, la consultation externe de gynécologie de la maternité du CHU Farhat Hached de Sousse. Les connaissances des femmes relatives aux tests de dépistage et de diagnostic et leurs attitudes vis-à-vis de l'interruption de grossesse ont été évaluées grâce à un questionnaire rédigé en dialecte tunisien.

Résultats : Le nombre des participantes était de 396. La majorité étaient âgées entre 20 et 35 ans (34,8%), n'avaient pas d'antécédents de consanguinité (78,6%), ni de maladie congénitale (92,9%).

Parmi ces femmes, 80,1% voulaient savoir si leur bébé porte ou non une anomalie génétique. Mais, 55,6% pensaient que la pratique des tests génétiques prénataux était une procédure à risque.

D'après le questionnaire, seulement 37,9% connaissaient le triple test et son intérêt. Par contre, 50,8% connaissaient l'intérêt de l'échographie prénatale en matière de dépistage de malformations fœtales.

Dans la présente série, 51% des femmes connaissaient que l'âge maternel est le principal facteur de risque de la trisomie 21. Une connaissance insuffisante de ce facteur était notée surtout chez les femmes issues du milieu rural (seulement 23,2%) et de faible niveau éducationnel.

Après avoir expliqué le principe et l'intérêt du dépistage prénatal non invasif (DPNI) aux participantes, 74% ont déclaré vouloir en bénéficier et 93% voulaient que cet examen s'intègre dans le système de santé tunisien gratuitement.

Concernant les moyens de diagnostic prénatal, la majorité des participantes (59,6 %) ne connaissait pas l'amniocentèse ni le risque associée à cette procédure invasive. En leur

expliquant le principe et l'intérêt, 84% des participantes pensaient que l'amniocentèse était bénéfique et justifiée.

En cas d'atteinte fœtale confirmée, 59,5 % des femmes accepteraient l'interruption de la grossesse. Les femmes qui la refusaient ont justifié leur avis par des raisons religieuses (36.4%).

Conclusion : Ce travail a mis en évidence des connaissances insuffisantes des procédures de dépistage et de diagnostic prénatal des aneuploïdies fœtales. Des protocoles de sensibilisation des femmes en âge de procréation concernant ces outils sont nécessaires. Ceci permettra aux parents de faire un choix libre et éclairé de poursuivre ou non la grossesse en cas d'anomalie chromosomique fœtale confirmée.

Pièce jointe : DPN_assises.docx

x28223 : Expérience et attentes des tests pharmacogénétique sur le territoire Français

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Simon Verdez (1, 2), Yannis Duffourd (1, 3), Maxime Luu (4), Christine Binquet (5), Christine Peyron (6), Christelle Thauvin-Robinet (1, 2), Nicolas Picard (7), Laurence Faivre (1, 3)

1. UMR1231 GAD, Inserm, Université Bourgogne Franche Comté, Dijon, France
2. UF Innovation en diagnostic génomique des maladies rares, CHU Dijon, Dijon, France
3. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
4. Centre d'Investigation Clinique, module Epidémiologie Clinique/Essais cliniques, CHU Dijon, Dijon, France
5. Centre d'Investigation Clinique, module Epidémiologie Clinique/Essais cliniques, CHU Dijon, Dijon, France
6. Laboratoire d'Économie de Dijon, EA (7467), Université de Bourgogne Franche Comté, Dijon, France
7. Inserm U1248, service de pharmacologie et toxicologie, université de Limoges, CHU Limoges, Limoges, France

Mots clefs : Médecine génomique, Pharmacogénétique, Séquençage de génome

Résumé :

Introduction :

Alors que la médecine génomique prend un tournant majeur en France et que l'implémentation du séquençage haut débit de génome en routine devient accessible grâce au Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG), de nombreuses questions restent en suspens. L'intérêt potentiel et la faisabilité du traitement de l'information pharmacogénétique (PGx) issue des données de génome en font partie. Dans ce contexte, nous avons souhaité connaître l'opinion des acteurs Français de la santé sur le sujet.

Matériels & Méthodes :

Nous avons créé un formulaire de 29 questions destiné aux médecins et aux pharmaciens. Ce document avait pour but de recueillir les expériences, les attitudes, les attentes et les connaissances des acteurs de santé vis à vis de la pharmacogénétique. Nous avons comparé les réponses dans les différents groupes et aussi déterminé un score de connaissance. A l'aide des données recueillies, nous avons créé un modèle de prédiction pour ce score et ainsi déterminé les facteurs qui y contribuaient. Les différences entre ces groupes ont été évaluées par un test du χ^2 et l'analyse du score par régression logique multivariée.

Résultats :

Dans notre cohorte, 90.4 % (n=314) des répondants pensent que les tests PGx pourraient être un outil pour optimiser les traitements des patients dans le futur. De plus, une large majorité des répondants (90.4%, n=262) sont favorables à l'incorporation des recommandations PGx dans le système de soins. Dans le cadre du PFMG, 63.0 % (n=335) pensent que l'information PGx devrait être communiquée avec les résultats de l'analyse primaire si ces informations peuvent influencer les prescriptions. Seulement 9.7 % des répondants ont atteint le score maximal du test sur les connaissances. Dans notre modèle de régression linéaire, les médecins ont un score moins élevé comparativement aux pharmaciens (odd ratio : 0.081, $p < 0.001$).

Conclusion :

Durant ce travail, nous avons également comparé les résultats Français avec ceux d'autres pays.

Des études similaires portant sur des praticiens Américains, Hollandais, Canadiens et Flamands montrent des résultats superposables. Par exemple, les pharmaciens Flamands ont obtenu un meilleur score de connaissance comparativement aux médecins Flamands. [1] Un travail coordonné entre généticiens et pharmaciens Français serait bénéfique à l'utilisation future de ces tests PGx.

1. Edris A, Vanoverschelde A, Bushaj P, Van Nieuwerburgh F, Lahousse L. Pharmacogenetics in clinical practice: current level of knowledge among Flemish physicians and pharmacists. *Pharmacogenomics J.* févr 2021;21(1):78-84.

x28225 : Syndrome Micro-Warburg lié à une grande délétion intragénique dans le gène RAB3GAP1

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Jean-Marie Ravel (1, 2), Manon Degoutin (1), Laëtitia Lambert (3), Aurélie Becker (4), Marion Wandzel (1), Bruno Leheup (5), Mathilde Renaud (6, 2), Céline Bonnet (4, 7)

1. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
2. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
3. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
4. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
5. Service de Médecine Infantile et Génétique Clinique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
6. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
7. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, Vandoeuvre Les Nancy, France

Mots clefs : RAB3GAP1, syndrome Micro-Warburg, ACPA, délétion, points de cassure

Résumé :

Le syndrome Micro-Warburg (Warburg Micro Syndrome ; WARB ; OMIM 602536) est un syndrome autosomique récessif caractérisé par des anomalies oculaires, des troubles du développement neurologique et un hypogénitalisme. Les patients présentent un déficit intellectuel sévère, une microcéphalie, une cataracte congénitale, une micro-cornée, une microphthalmie, une agénésie ou une hypogénésie du corps calleux et un hypogénitalisme. Cette maladie hétérogène est associée à une variation pathogène dans quatre gènes différents à savoir *RAB3GAP1*, *RAB3GAP2*, et rarement *RAB18* et *TBC1D20*.

Nous décrivons ici une grande délétion intragénique homozygote dans le gène *RAB3GAP1* identifiée par Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ou ACPA) conduisant à un syndrome Micro-Warburg chez une patiente âgée de 2 ans. Son phénotype clinique associe un tableau de malformation cérébrale, une cataracte, un retard de développement et une épilepsie. Il s'agit d'une délétion interstitielle homozygote en 2q21.3, d'une taille minimale de 30 kb. Le contrôle par qPCR montre que cette délétion est héritée des deux parents porteurs à l'état hétérozygote. Elle inclut au minimum les exons 14 à 22 du gène *RAB3GAP1*. Nous avons caractérisé au niveau moléculaire la délétion par PCR quantitative et séquençage de Sanger des points de cassure situés dans les introns 11 et 23. Nous décrivons le phénotype clinique observé et réalisons une revue de la littérature.

Pièce jointe : 2021 Résumé Assises Warburg Micro Syndrome RAB3GAP1.docx

x28227 : Une association malformative probablement en lien avec une trisomie 22 confinée au placenta : à propos d'un cas

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Célia VERLEY (1), Amandine BOUREAU-WIRTH (1), Khaoula ZAAFRANE-KHACHNAOUI (1), Agnès ANGELOZZI (1), Morgane PLUTINO (1), Houda KARMOUS-BENAILLY (1), Véronique PAQUIS (1)

1. Service de génétique, CHU de Nice, Nice, France

Mots clefs : Trisomie 22, mosaïque confinée au placenta, examen foetopathologique, anténatal, DPNI

Résumé :

La trisomie 22 est la trisomie la plus fréquemment retrouvée après la trisomie 16 conduisant à un arrêt spontané de grossesse, du fait des malformations sévères qui y sont associées (RCIU, anomalies cardiaques, rénales, génitales chez les garçons et anomalies anales). Lorsqu'une mosaïque fœtale de trisomie 22 est diagnostiquée, elle est souvent viable et associée à un phénotype anormal sévère. La trisomie 22 peut également être confinée au placenta. Le mosaïcisme confiné au placenta est une discordance entre le caryotype placentaire (établi sur villosités chorales) et le caryotype fœtal (établi sur liquide amniotique). Il est dans la majorité des cas sans conséquence sur la grossesse et n'engendre pas de malformation fœtale, mais dans certains cas, il peut être à l'origine d'un RCIU, d'une HTA gravidique, d'un risque élevé d'avortement spontané et de disomie uniparentale.

Nous rapportons ici un cas anténatal de trisomie 22 confinée au placenta, mis en évidence lors d'un examen foetopathologique d'un fœtus polymalformé. Il s'agit d'une patiente âgée de 36 ans, G1P0. Le dépistage de la trisomie 21 du 1^{er} trimestre a estimé un risque de 1/60 (clarté nucale fine), avec un profil atypique des marqueurs sériques (PAPP-A 0.42 MoM et β -HCG 6.69 MoM). Devant un échec de 2 DPNI, une amniocentèse a été réalisée en faveur d'un caryotype masculin 46,XY sans particularité. Le suivi de la grossesse a été marqué par le diagnostic d'une association malformative dès l'échographie du 2^{ème} trimestre avec un RCIU < 3^e p, une artère ombilicale unique, des anomalies cardiaques ainsi qu'un aspect féminin des organes génitaux externes discordant avec les résultats du caryotype. Dans ce contexte, le bilan étiologique a été élargi par la réalisation d'une ACPA, une recherche de SLO, un dosage des stéroïdes sexuels et un panel de gènes impliqués dans les "46,XY DSD" ; ce bilan est revenu normal.

Devant cette association malformative, le CPDPN a accepté la demande d'IMG formulée par le couple, réalisée à 30 SA.

L'examen foetopathologique a confirmé les anomalies vues en anténatal. Concernant les OGE, il a été observé un hypospadias pénoscrotal complet. L'analyse chromosomique du placenta en postnatal a révélé la présence d'une trisomie 22 homogène. Dans la littérature, il a été rapporté 3 cas présentant un tableau similaire associé à une trisomie 22 confinée au placenta. Ces malformations pourraient être expliquées soit par le dysfonctionnement placentaire, soit par une trisomie 22 fœtale en mosaïque (mosaïque tissulaire). Le conseil génétique dans ce cas peut être rassurant, les trisomies confinées au placenta sont en effet secondaires à un mécanisme de sauvetage trisomique, phénomène très rare

Afin de mieux préciser le conseil génétique et le risque de récurrence pour une future grossesse, notamment en écartant une autre étiologie génétique sous-jacente, nous envisagerons de poursuivre les investigations par une analyse du génome dans le cadre du plan France Médecine Génomique

Pièce jointe : Abstract_ Une association malformative probablement en lien avec une T22 confinée au placenta.docx

x28228 : Assistant de prescription : émergence d'une nouvelle fonction pour le conseiller en génétique au service de la médecine génomique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Léa Gaudillat (1), Marion Robert (1), Léa Patay (1), Caroline Sawka (1), Amandine Baurand (1), Chloé Trouve (2), Christelle Cabrol (2), Juliette Piard (2), Elise Boucher (2), Aurore Garde (3), Julian Delanne (3), Sophie Nambot (4), Christel Thauvin-Robinet (5), Laurence Faivre (5)

1. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Est, CHU Dijon, Dijon, France
2. Centre de Génétique Humaine, Université de Franche-Comté, CHU Besancon, Besancon, France
3. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs et FHU TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
4. Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, CHU Dijon, Dijon, France
5. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : PFMG2025, Conseil génétique, Conseiller en génétique, Assistant de prescription, AURAGEN, SeqOIA, STHD

Résumé :

La médecine génomique change profondément la prise en charge des patients. Pour s'assurer que chacun puisse accéder de manière équitable aux nouvelles technologies liées au séquençage du génome, la France s'est dotée depuis 2016 d'un plan national de mise en œuvre d'un parcours de soin structuré autour de la médecine génomique, le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025). Ce plan est d'abord déployé pour les maladies rares, l'oncogénétique et les cancers, avec une extension prévue aux maladies communes, en fonction de l'évolution des connaissances. Le PFMG2025 propose donc d'intégrer les analyses génomiques dans la pratique clinique pour des préindications validées. Les pratiques, les attentes et les perspectives sont ainsi amenées à drastiquement évoluer.

Le PFMG2025 a implanté les deux premiers laboratoires de biologie médicale de séquençage à très haut débit (STHD), SeqOIA et AURAGEN, avec un parcours de soins spécifique pour chacune des préindications validées : consultation médicale, réunion de concertation pluridisciplinaire afin d'évaluer la pertinence d'une analyse STHD (RCP d'amont), prescription connectée par des outils dédiés (SPICE pour SeqOIA et HYGEN pour AURAGEN), STHD, réunion d'interprétation clinico-biologique, RCP d'aval et compte-rendu transmis au prescripteur.

La mise en place de ces parcours de soins dédiés au PFMG a bousculé les organisations préexistantes, faisant émerger une nouvelle fonction, l'assistant de prescription, dont le PNMR3 a financé 24 postes sur l'ensemble du territoire français en 2020. Ses missions principales sont de faciliter la prescription des analyses de STHD pour les préindications maladies rares du PFMG2025 et d'assister les cliniciens prescripteurs dans la gestion des RCP dédiées. Ils peuvent ainsi coordonner les demandes d'analyses génétiques, soumettre des dossiers patients aux RCP locale, régionale, ou nationale, enregistrer les dossiers patients dans les outils d'e-prescription, organiser les prélèvements du patient et de sa famille, s'assurer de la conformité des dossiers, vérifier la réception des résultats par les cliniciens prescripteurs. Il accompagne le médecin et l'équipe médicale à chaque étape du parcours de soins.

Lorsqu'il est conseiller en génétique, une autre dimension peut être explorée : il peut également accompagner le patient en étant présent dès la première consultation d'information pour expliquer le STHD, ses résultats possibles, ses limites, et ses délais. Il participe ainsi activement à l'information délivrée au patient mais aussi à la signature du consentement et à sa compréhension. Il peut participer à l'enquête de ségrégation familiale si nécessaire, et recevoir les apparentés en conseil génétique.

Nous discuterons donc des particularités d'exercice des assistants de prescription conseillers en génétique, qui permettent un accompagnement global de l'équipe médicale et du patient tant en amont de l'analyse de STHD, pendant celle-ci mais également en aval.

Pièce jointe : Abstract_Assistant de prescription - émergence d'une nouvelle fonction pour le conseiller en génétique_Léa Gaudillat.pdf

x28229 : Prévalence des anomalies chromosomiques chez les donneuses d'ovocytes : enquête à grande échelle sur plus de 8 000 caryotypes

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Badria BENNANI SMIRES (1), Eva PIPIRAS (2), Solmaz SARANDI (1), Florence EUSTACHE (1), Gérard TACHDJIAN (3), Jean Pierre SIFFROI (4)

1. Histologie Embryologie Cytogénétique - Biologie de la Reproduction - CECOS, APHP, Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Hôpital Jean Verdier, BONDY, France

2. Histologie Embryologie Cytogénétique - Biologie de la Reproduction - CECOS, APHP, Hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Hôpital Jean Verdier, Bondy, France

3. Histologie-Embryologie-Cytogénétique, APHP, Université Paris-Saclay, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart, France

4. Unité Fonctionnelle de Génétique chromosomique, AP-HP, Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, PARIS, France

Mots clefs : don d'ovocyte, caryotype, anomalies chromosomiques

Résumé :

La réalisation d'un caryotype reste un examen de première intention obligatoire dans le cadre du bilan génétique chez les donneurs(euses) de gamètes. Ce caryotype, réalisé avec un niveau de résolution de l'ordre de 400-500 bandes, ne doit pas retrouver de remaniement chromosomique chez les donneurs(euses) qui ont à priori un « phénotype normal ». Depuis 2016, le don de gamète a été ouvert aux femmes et hommes sans enfants. Un premier bilan a été réalisé en 2006 par la commission génétique de la Fédération Française des CECOS (Centre d'Etude et de Conservation des Œufs et du Sperme) qui retrouvait une incidence élevée de réarrangements chromosomiques structuraux équilibrés chez les candidates donneuses d'ovocytes (5% sur 1196 caryotypes) mais pas chez les candidats donneurs de spermatozoïdes (0,2% sur 10 202 caryotypes) (C. Ravel *et al.*, 2007). Ce résultat chez les donneuses posait la question d'un biais statistique ou d'un biais dans leur recrutement lié à des antécédents familiaux et/ou personnels de fertilité subnormale ou d'infertilité.

L'objectif de notre étude était de compléter ce premier résultat retrouvé chez les donneuses d'ovocytes en augmentant la cohorte. Nous avons réalisé une plus vaste étude rétrospective multicentrique au sein du CECOS sur une période de 16 ans. Au total, 8040 caryotypes ont été analysés. Soixante-deux anomalies chromosomiques (0,77%) ont été diagnostiquées dont 39 réarrangements chromosomiques structuraux équilibrés (0,49%).

En conclusion, l'analyse d'un plus grand nombre de caryotype (presque 7 fois plus) n'a pas retrouvé de modification de l'incidence des réarrangements chromosomiques structuraux équilibrés chez les candidates donneuses d'ovocytes par rapport à celle trouvée à la naissance (2,1%). Malgré ce résultat, la réalisation d'un caryotype reste systématique. Un conseil génétique adéquat doit être proposé à ces patientes présentant des réarrangements chromosomiques.

x28230 : Interprétation d'une délétion intragénique du gène *ATP7A* identifiée suite à un dépistage préconceptionnel de maladies génétiques rares chez une femme sans antécédent familial de maladie de Menkes.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Antoine Civit (1), Nathalie Ronce (1), Julie Steffann (2), David Laurenceau (1), Joana Bengoa (2), Stephen G. Kaler (3), Annick Toutain (1, 4), Marie-Laure Vuillaume (1, 4), Marie-Pierre Moizard (1)

1. Service de Génétique, CHU de Tours, Tours, France

2. Service de Génétique Moléculaire, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

3. Pediatrics, Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, Etats-Unis

4. UMR1253, iBrain, Université de Tours, INSERM, Tours, France

Mots clefs : Maladie de Menkes, *ATP7A*, Séquençage Haut Débit, Variation de Signification Incertaine

Résumé :

La maladie de Menkes est une pathologie multisystémique sévère liée à un défaut de distribution intracellulaire du cuivre, caractérisée par une neurodégénérescence progressive et des anomalies marquées du tissu conjonctif et des cheveux, conduisant généralement au décès avant 3 ans.

Cette maladie est due à des mutations du gène *ATP7A* (Xq21.1) codant une ATPase transmembranaire ubiquitaire de transport du cuivre. Ce gène comporte 23 exons et son codon initiateur de la traduction est situé dans le 2^{ème} exon. Plus de 400 variations pathogènes ont été rapportées. Dans la majorité des cas, il s'agit de mutations perte de fonction conduisant à une absence complète de la protéine. Des variations faux sens sont également décrites et concernent des domaines fonctionnels ou des motifs importants de la protéine.

Le séquençage haut débit est en phase de révolutionner le diagnostic des maladies rares. A l'heure actuelle, distinguer les variations pathogènes des variations bénignes reste un défi pour établir un diagnostic chez les patients. Chez un individu dont le phénotype clinique est évocateur de la maladie avec des dosages biochimiques de cuivre et de céruloplasmine effondrés, l'identification d'une variation rare, notamment de type perte de fonction, laisse peu de doute sur sa pathogénicité.

En revanche, cette interprétation est beaucoup plus délicate lorsqu'une variation est identifiée en dehors d'un contexte pathologique.

Nous décrivons ici le cas d'une patiente, adressée alors qu'elle débute une nouvelle grossesse, ayant bénéficié aux USA tandis qu'elle était enceinte d'un «Foresight Carrier Screening» couvrant 179 loci de transmission récessive autosomique ou liée à l'X. Cette étude a mis en évidence la présence d'une délétion hétérozygote de l'exon 2 du gène *ATP7A*. Le compte rendu du laboratoire américain rapporte un risque élevé (1/4) de transmission de pathologies liées au gène *ATP7A*. La délétion ayant été retrouvée chez le fœtus masculin après amniocentèse, une interruption médicale de grossesse a été recommandée.

Devant la signification incertaine de cette délétion non rapportée dans la littérature mais également absente des bases de données de populations contrôles, et sachant que des événements de ré-initiation de la traduction ont été décrits dans le gène *ATP7A*, une analyse de ségrégation a été conduite chez les apparentés maternels masculins sains de cette famille.

Les résultats ont montré que cette délétion est associée à un haplotype qui coségrège chez trois cousins maternels indemnes de toute pathologie du gène et ont permis de conclure en faveur du caractère non délétère de cette délétion. Des analyses sont actuellement en cours pour caractériser l'impact de la variation sur le transcrit chez ces apparentés masculins.

Cette observation rappelle l'importance de coupler les interprétations clinico-biologiques à une réflexion

médicale et éthique pour éviter toute sur-interprétation de variations de signification incertaine.

x28231 : Deux modes d'hérédité au locus LEF1 : une nouvelle entité syndromique associant dysplasie ectodermique et malformations des membres, par altération de la signalisation WNT

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

William Dufour (1, 2), Salem Alawbathani (3, 4), Anne-Sophie Jourdain (5, 2), Maria Asif (3, 4), Geneviève Baujat (6), Christian Becker (3), Birgit Budde (3), Theodoros Georgomanolis (3), Jamal Ghoumid (1, 2), Wolfgang Höhne (3), Stanislas Lyonnet (6), Sylvie Manouvrier (1, 2), Susanne Motameny (3), Angelika A Noegel (4, 7), Clémence Vanlerberghe (1, 2), Prerana Wagle (8), Sue White (9), Marjolaine Willems (10), Peter Nürnberg (3, 7), Fabienne Escande (5, 2), Florence Petit (1, 2), Muhammad Sajid Hussain (3, 4)

1. Clinique de génétique Guy Fontaine, CHU de Lille, Lille, France
2. EA7364 RADEME, Université de Lille, Lille, France
3. Cologne Center for Genomics, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Allemagne
4. Center for Biochemistry, Medical Faculty, University of Cologne, Cologne, Allemagne
5. Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Lille, Lille, France
6. Génétique Clinique, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP, Paris, France
7. Center for Molecular Medicine Cologne, University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Allemagne
8. Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, University of Cologne, Cologne, Allemagne
9. Victorian Clinical Genetics Services, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australie
10. Génétique Clinique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : LEF1, Wnt, dysplasie ectodermique, malformation des membres

Résumé :

Le gène *LEF1* code un facteur de transcription agissant en aval de la voie de signalisation WNT- β -Caténine. Il a récemment été décrit comme responsable d'une dysplasie ectodermique, chez deux patients non apparentés, porteurs de microdélétions hétérozygotes chevauchantes comprenant la totalité du gène. Nous rapportons 10 patients, issus de 5 familles non apparentées, porteurs de variants du gène *LEF1* identifiés par séquençage haut débit (un variant tronquant, deux InDels en phase et un variant faux-sens). Nous confirmons l'implication de *LEF1* dans une nouvelle forme de dysplasie ectodermique, d'expressivité variable dans notre série, affectant principalement les cheveux et la pilosité, les dents et les glandes mammaires. L'atteinte ectodermique s'associe à diverses malformations des membres telles que des anomalies du rayon radial ou des mains et pieds fendus. Le phénotype observé chez l'Homme est tout à fait similaire à celui du modèle murin knock-out pour *Lef1*. Deux mécanismes moléculaires à l'origine de ce syndrome ont été mis en évidence à l'aide d'analyses *in silico* et de tests fonctionnels *in vitro* : l'haplo-insuffisance ou la perte de liaison à l'ADN sont responsables d'un phénotype léger à modéré de transmission autosomique dominante, tandis que la perte de liaison à la β -Caténine est associée à un phénotype sévère de transmission autosomique récessive. Les analyses transcriptomiques réalisées à partir de fibroblastes de patients confirment la dérégulation des gènes-cibles de la voie de signalisation WNT.

Pièce jointe : Assises 2022 version finale.docx

x28232 : GeneTree : un outil intégré pour construire un arbre généalogique, téléchargeable en fichier BOADICEA, et l'histoire clinique d'une famille.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jean-Marie Ravel (1, 2)

1. Laboratoire de génétique médicale, CHRU Nancy, Nancy, France
2. Inserm, NGERE, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France, Vandoeuvre lès Nancy, France

Mots clefs : Arbre généalogique, gratuit, libre, consultation, oncogénétique

Résumé :

Plusieurs propositions permettant la génération d'arbre généalogique existent, aussi bien payantes que gratuites. A ce jour, aucune solution gratuite ne permet la génération d'un arbre généalogique modifiable et exportable rapidement avec le texte correspondant.

Cette application est un outil intégré pour aider les médecins et conseillers en génétiques dans le cadre de leur consultation de génétique, notamment francophones (disponible en anglais également) : <http://jimouse.github.io/GeneTree/>

Il dispose d'un mode spécifique pour la consultation d'oncogénétique et d'un mode utilisant les phénotypes *HPO*. La famille peut être chargée (fichiers JSON ou BOADICEA) ou créée à partir d'une structure standard ou personnalisée, puis complétée via un tableau ou une interface graphique, tous deux interconnectés.

L'arbre est exportable dans plusieurs formats de fichiers (TSV, JSON, PED, BOADICEA) et modifiable par un éditeur vectoriel (format PDF, SVG) ou peut être imprimé directement.

Enfin, cette application permet la génération automatique de texte basée sur le contenu du tableau. Il s'agit, à ma connaissance, de la seule solution le permettant.

L'interface en ligne optimisée pour Google Chrome permet une utilisation simple sans nécessiter d'installation au préalable.

Cet outil a été particulièrement pensé pour les consultations d'oncogénétique afin d'éviter la triple saisie (texte-arbre- score de risque boadicea).

x28233 : Anomalies chromosomiques fœtales autres que les trisomies 13, 18 et 21 rapportées lors du dépistage sur l'ADN libre circulant (ADNlc); étude rétrospective au CPDPN de Nice pour l'année 2020-2021

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Amandine BOUREAU-WIRTH (1), Célia VERLEY (1), Bettina BEDEL (2), Khaoula ZAAFRANE-KHACHNAOUI (1), Morgane PLUTINO (1), Houda KARMOUS-BENAILLY (1), Véronique PAQUIS (1)

1. Service de génétique, CHU de Nice, Nice, France

2. Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, CHU de Nice, Nice, France

Mots clefs : ADNlc, mosaïque confinée au placenta, faux-positif, amniocentèse, biopsie de trophoblaste, trisomie, CPDPN, anténatal

Résumé :

L'étude de l'ADN libre circulant (ADNlc) dans le sang maternel permet la détection des aneuploïdies des chromosomes 13, 18 et 21 fœtales. Depuis janvier 2019, le dépistage de la trisomie 21 par ADNlc est pris en charge par l'assurance maladie dans des indications bien précises. De par sa fiabilité, ce dépistage permet la diminution significative de prélèvements invasifs (par biopsie de trophoblaste et amniocentèse) réalisés chez les femmes enceintes à risque, et ainsi, de réduire le nombre de fausses-couches associées.

A ce jour, la réglementation française n'encadre pas les dépistages chromosomiques autres que celui de la trisomie 21 (arrêté du 14 décembre 2018).

Or, depuis peu, nous répertorions au Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) du CHU de Nice plusieurs patientes pour lesquelles l'évolution des techniques a permis d'identifier sur le test ADNlc d'autres anomalies chromosomiques que celles classiquement dépistées.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective sur l'année 2020-2021 au CPDPN du CHU de Nice sur une cohorte d'une dizaine de patientes. Nos résultats ont montré que dans la totalité des cas, en l'absence de signes d'appels échographiques, l'anomalie vue au test ADNlc n'était pas retrouvée sur le prélèvement de liquide amniotique.

De ce fait, la discussion portera sur l'intérêt d'une surveillance par échographie de référence et du réel bénéfice de la réalisation d'un prélèvement invasif, versus l'anxiété que ce type de résultat peut engendrer.

Nous nous interrogerons également sur l'information orale et écrite donnée en amont du test : à savoir l'information en systématique des possibles autres anomalies détectées, leur faible prévalence, le risque important de mosaïques confinées au placenta, et ce peu importe le degré d'analyse demandé par le couple (dépistage classique des trisomies 13, 18 et 21 versus dépistage des anomalies supérieures ou égales à 7 Mb). Nous discuterons enfin de la pertinence d'une recherche en systématique de l'anomalie sur un examen du placenta en post-natal, afin de conclure sur la fréquence des réelles mosaïques confinées au placenta versus celle des tests ADNlc faussement positifs.

Pièce jointe : Abstract_Anomalies chromosomiques fœtales autres que les T13, 18, 21 sur l'ADNlc.doc

x28234 : Expansions dans la maladie de Parkinson : méthodes de détection dans une large série d'exomes**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Fanny CASSE (1), Thomas COURTIN (1, 2), Christelle TESSON (1), Mélanie FERRIEN (1), Thomas GAREAU (1), Justine GUEGAN (1), Suzanne LESAGE (1), Jean-Christophe CORVOL (1, 3), Alexis BRICE (1)

1. , Sorbonne Université, Institut du Cerveau-Paris Brain Institute-ICM, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, 75013, Paris, France

2. , Département de Génétique, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, 75013, Paris, France

3. , Département de Neurologie, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, 75013, Paris, France

Mots clefs : répétition, Parkinson, exome, ATXN2**Résumé :**

Les répétitions en tandems représentent 10 % du génome humain. Elles sont hautement polymorphiques et peuvent devenir très instables suivant leur taille. Au-delà d'un seuil propre à chaque répétition, une pathologie apparaît qui affecte très souvent le système nerveux central. Ces répétitions sont instables au delà d'un seuil et constituent des expansions qui tendent à augmenter de taille de génération en génération. Une des nombreuses maladies neurologiques impliquées est la maladie de Parkinson (MP) pour laquelle ces expansions constituent un facteur de risque. La MP est caractérisée par une triade de symptômes associant akinésie, rigidité et tremblement de repos, due à une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. Le séquençage haut débit des exons (séquençage d'exome) joue un rôle important dans l'identification des formes monogéniques de MP et permet la détection de différents type d'anomalies (variant ponctuel, remaniement chromosomique et expansion de triplets). Des expansions de séquences répétées chez des patients atteints de la MP ont été trouvées dans les gènes *ATXN2* (CAG, exonique), *ATXN3* (CAG, exonique), *C9ORF72* (GGGGCC, 5'UTR intronique), *TBP* (CAG, exonique) et dernièrement dans le gène *NOTCH2NLC* (CGG, 5'UTR/exon1). Dans ce contexte, nous avons analysé les données de séquençage d'exome de notre cohorte de patients atteints de la MP enrichie en formes familiales et précoces, après screening des gènes majeurs de la MP, à l'aide du logiciel ExpansionHunter. Il permet d'estimer la taille des répétitions dans les gènes cibles avec un intervalle de confiance. Les résultats ont ensuite été validés par Repeat Primed PCR. Notre cohorte est constituée de 694 exomes de patients réalisés avec les kits Rochev3 (256), MedExome (204) ou Twist (404). La couverture moyenne pour le gène *ATXN2* est de 50X (sd=47X). Notre analyse bio-informatique a permis d'identifier 5 patients dont la taille de l'expansion était située dans un intervalle de confiance pathologique (> 32 répétitions CAG) pour le gène *ATXN2* dont 2 appartenant à la même famille. Pour le gène *ATXN3*, la couverture moyenne est de 32X (sd=19X), 1 patient présentait une expansion dont la taille était située dans un intervalle de confiance pathologique (> 55 répétitions CAG). La couverture moyenne de *C9ORF72*, *TBP*, *NOTCH2NLC* n'a pas permis d'utiliser ExpansionHunter pour ces gènes. Ces résultats préliminaires permettent de démontrer l'applicabilité de la détection bioinformatique d'expansions connues dans les données de séquençage d'exome chez des patients atteints de la MP. D'autres analyses sont en cours pour la détection d'expansions *de novo* dans des gènes non connus dans cette même cohorte.

x28235 : Caractérisation cytogénomique d'une translocation t(X;22) détectée dans un bilan d'infertilité masculine

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

(1) Saloua TOUJANI (1), Laura MARY (1) (2, 3), Erika LAUNAY (1) (2), Catherine HENRY (1) (4), Guilhem JOUVE (2) (5), Marc-Antoine BELAUD-ROTUREAU (1) (6, 3), Sylvie JAILLARD (1) (1, 3)

1. (1) Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
2. Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
3. INSERM, EHESP, IRSET - UMR_S 1085, Université de Rennes 1, Rennes, France
4. Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
5. Département de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction Humaine-CECOS, Hôpital Sud, 16 boulevard de Bulgarie, 35000 Rennes, France, Rennes, France
6. (1) Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, Université et CHU de Rennes, Rennes, France

Mots clefs : infertilité masculine, cytogénétique, translocation X-autosomes, dicentrique

Résumé :

L'infertilité masculine est une pathologie multifactorielle qui touche 7% des hommes. Les anomalies quantitatives du spermogramme sont hétérogènes et leur aspect va de l'oligospermie à l'azoospermie. Dans l'azoospermie, les causes génétiques représentent 25% des cas. Il s'agit essentiellement d'anomalies chromosomiques et le caryotype est ainsi le premier examen effectué dans le bilan génétique. Les dysgonosomies sont particulièrement impliquées dans la genèse des anomalies du spermogramme. Dans ce travail, nous décrivons une translocation t(X;22) atypique observée chez un homme infertile.

Il s'agit d'un homme de 37 ans sans antécédent notable. Un bilan étiologique a été réalisé devant une infertilité d'un an et demi mettant en évidence une cryptozoospermie. Le caryotype a mis en évidence une translocation réciproque apparemment équilibrée entre les bras longs du chromosome X et d'un chromosome 22. L'Hybridation In Situ Fluorescente (FISH) réalisée avec les sondes de peinture a confirmé l'échange réciproque entre les chromosomes X et 22. La FISH réalisée avec les sondes centromériques des chromosomes X (DXZ1) et 14/22 (D14Z1/D22Z1) a montré l'existence d'un point de cassure au niveau du centromère de l'X aboutissant à la formation d'un dérivé (22) dicentrique. Au niveau de ce der(22), on observe ainsi le centromère 14/22 et le centromère de l'X inactif (pseudodicentrique). Sur le chromosome 22, la FISH réalisée à l'aide de sondes à façon a montré l'interruption du gène *MYO18B* au niveau du point de cassure. Aucun déséquilibre génomique n'a été observé par une analyse chromosomique par puce à ADN.

Nous rapportons ici une t(X;22)(q10;q12.1) atypique chez un homme présentant une cryptozoospermie. Les hommes porteurs de translocations X-autosomes sont généralement infertiles quel que soit la position du point de cassure en raison d'un défaut méiotique. Pour notre patient, le der(22) correspond à un chromosome dicentrique. Des dicentriques autosomiques ont été associés à des anomalies quantitatives du sperme en raison de problèmes de configuration au stade pachytène. Il est également supposé que l'interruption de gènes essentiels à la fonction reproductive au niveau des points de cassure pourrait être à l'origine de l'infertilité. Dans notre cas, le gène *MYO18B* n'a pas été associé à un phénotype d'infertilité. La caractérisation de cette translocation atypique clivant le centromère de l'X a nécessité l'utilisation d'approches morphologiques en première intention.

Pièce jointe : Saloua Toujani_Infertilité_translocation t(X;22).pdf

**x28237 : Description phénotypique et génotypique des patients atteints de syndrome de Marfan et Marfan apparentés au sein
du centre de référence maladie rare de Lorraine**

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marion Wandzel (1), Jean-Marie Ravel (1, 2), Virginie Dufrost (3, 4), Laëtizia Lambert (5), Nadine Hanna (6), Arnaud Pauline (6), Marc Muller (1), Nathalie Thilly (7, 8), Gilles Bosser (9), Nicla Settembre (10, 4), Karine Angioi (11), Isabelle Chary-Valckenaere (12, 13), Damien Mandry (14, 15), Olivier Huttin (16, 15), Serguei Malikov (17, 4), Juan-Pablo Maureira (18), Bruno Leheup (19), Denis Wahl (3, 4), Mathilde Renaud (20, 2), Stéphane Zuily (3, 4), Céline Bonnet (21, 22)

1. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
2. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
3. Médecine vasculaire, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
4. INSERM UMR_S 1116 DCAC, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
5. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
6. Département de Génétique, CHU Paris Nord-Val de Seine - Hôpital Xavier Bichat-Claude Bernard, Paris, France
7. Département Méthodologie, Promotion, Investigation, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
8. APEMAC, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
9. Cardiologie pédiatrique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
10. Chirurgie vasculaire, Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
11. Ophtalmologie, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
12. Rhumatologie, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
13. IMoPA, UMR 7365 CNRS, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
14. Radiologie, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
15. IADI, INSERM U1254, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
16. Cardiologie, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
17. Chirurgie vasculaire, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
18. Chirurgie cardio-vasculaire et transplantation cardiaque, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
19. Service de Médecine Infantile et Génétique Clinique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
20. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
21. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
22. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, Vandoeuvre Les Nancy, France

Mots clefs : Syndrome de Marfan et apparentés, FBN1, maladie rare, NGS

Résumé :

Le syndrome de Marfan et les syndromes apparentés sont des pathologies à transmission autosomique dominante rares et graves. Ces syndromes touchent le tissu conjonctif et sont caractérisés par une combinaison variable de manifestations cardiovasculaires, musculo-squelettiques et diverses, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Depuis septembre 2018 une nouvelle organisation est mise en place au sein du centre de compétence syndrome de Marfan et maladies apparentées de Lorraine au CHRU de Nancy avec la création d'un parcours patient dédié multidisciplinaire, la mise en place de réunions clinico-biologiques de génétique vasculaire mensuelles, la création d'une plateforme génomique et d'une nouvelle activité : le séquençage d'exomes cliniques avec un panel de gènes maladies vasculaires. L'objectif de ce travail a été de créer la cohorte de patients Marfan et apparentés diagnostiqués au CHRU de Nancy et de la décrire d'un point de vue clinique et génétique. Il s'agit aussi de comparer les variables mesurées en fonction du génotype. Cette cohorte comporte 100 patients (70 adultes et 30 enfants), la grande majorité présentant une variation dans le gène *FBN1*. Nous avons comparé le tableau clinique de ces patients par rapport aux données de la littérature. L'étude a aussi permis d'identifier des signes cliniques associés spécifiquement à une variation du gène *FBN1* comme l'atteinte ophtalmologique. Ce travail a également permis de valider la prise en charge des patients au sein du centre de compétence syndrome de Marfan et maladies apparentées de Lorraine par rapport aux recommandations en vigueur et d'identifier les axes d'améliorations.

Pièce jointe : 2021 Résumé Assises Syndrome de Marfan et Marfan apparentés en Lorraine.docx

x28238 : Diversité génétique des populations et variation anthroponymique en Bretagne

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Aude Saint Pierre (1), Daniel Le Bris (2), Anthony Herzig (3), Mael Jézéquel (2), Pierre Darlu (4), Karen Rouault (3), Gaëlle Le Folgoc (3), consortium FranceGenRef (1), Consortium FrEx (5), Richard Redon (6, 7), Jean-François Deleuze (8), Christian Dina (6, 7), Claude Ferec (3), Emmanuelle Génin (3)

1. , Université de Bretagne Occidentale, Brest, France
2. Centre de Recherche Bretonne et Celtique, EA 4451, UBO, Brest, France
3. Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, UBO, Brest, France
4. UMR 7206 Eco-anthropologie et ethnobiologie, MNHN-CNRS-Université Denis Diderot, Paris, France
5. Inserm, Univ Brest, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200, Brest, France
6. , Université de Nantes, Nantes, France
7. , INSERM UMR1087/CNRS UMR6291, Nantes, France
8. CNRGH, Direction de la recherche fondamentale, CEA, Institut de biologie François Jacob, Université Paris Saclay, Evry, France

Mots clefs : stratification génétique des populations, anthroponymie, géolinguistique, démographie bretonne

Résumé :

L'analyse des variations génétiques au sein de différents pays d'Europe a fourni des informations importantes sur l'histoire démographique et la structure des populations concernées. Nos travaux récents (Saint Pierre A. et al. 2020) ont permis de mettre en évidence la présence d'une stratification génétique à l'échelle de la France. Les groupes identifiés semblent parfois concorder avec des aires géographiques, linguistiques ou culturelles.

À l'échelle de la Bretagne, on relève l'existence de patterns de stratification génétique entre le nord-ouest et le sud-est de la péninsule armoricaine. Ces groupes sont caractérisés par une forte homogénéité génétique et pourraient refléter la diversité anthroponymique et géolinguistique observée en Bretagne (Le Bris D. 2014).

Les noms de famille peuvent fournir une information précieuse sur les spécificités linguistiques à une échelle locale. En s'appuyant sur l'analogie entre le gène et le nom de famille, on peut mesurer la richesse anthroponymique d'une population à partir d'indicateurs issus de la génétique des populations et apporter ainsi des descriptions détaillées sur la consanguinité moyenne ou sur la structuration des populations.

Les données génétiques sont issues des panels de données FrEx (French EXome project - 574 exomes dont 100 finistériens) et FranceGenRef (856 génomes dont 109 finistériens). Pour chacun de ces individus, les lieux de naissance des quatre grands-parents étaient connus et situés à une distance maximum de 30 kilomètres. Le contrôle qualité des données de séquence a été réalisé avec le logiciel RAVAQ. La stratification de population à une échelle fine a été étudiée à l'aide du logiciel FineSTRUCTURE.

Les données anthroponymiques proviennent des fichiers des noms de famille de 1891 à 1990 de l'INSEE (1999). Les noms de famille sont répertoriés en fonction de l'année et de la commune de naissance. Seules deux périodes de 25 ans ont été considérées : 1891-1915 et 1916-1940. En Bretagne (départements 22, 29, 35, 44, 56), les données totalisent 2063781 naissances et 76281 noms de famille.

Nos premiers résultats révèlent une stratification génétique entre le nord-ouest et le sud-est de la

Bretagne qui concorde avec la bipartition territoriale mise en évidence par les cartes anthroponymiques et dialectales. En combinant l'information apportée par la génétique, la géolinguistique et l'anthroponymie nous cherchons à mieux comprendre l'histoire du peuplement de la péninsule armoricaine et ses répercussions sur la prévalence de certaines maladies génétiques plus fréquentes en Bretagne. Les perspectives prometteuses et innovantes de cette étude constituent des éléments encourageants pour transposer cette méthode sur d'autres ensembles culturels du territoire français.

x28239 : Découverte fortuite d'un syndrome de gènes contigus dans un bilan d'infertilité masculine

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Saloua TOUJANI (1) (1), Laura MARY (1) (2, 3), Erika LAUNAY (1) (2), Catherine HENRY (1) (4), Céline PIMENTEL (2) (5), Marc-Antoine BELAUD-ROTUREAU (1) (6, 3), Sylvie JAILLARD (1) (1, 3)

1. (1) Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
2. Service de Cytogénétique et Biologie Cellulaire, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
3. INSERM, EHESP, IRSET - UMR_S 1085, Université de Rennes 1, Rennes, France
4. Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
5. Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Sud, 16 boulevard de Bulgarie, 35000 Rennes, France, Rennes, France
6. (1) Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, Université et CHU de Rennes, Rennes, France

Mots clefs : cytogénétique, syndrome de gènes contigus, délétion 7p

Résumé :

Le caryotype représente un examen indispensable dans le bilan étiologique des infertilités masculines, notamment en cas d'anomalies quantitatives du spermogramme. Dans les azoospermies, le taux d'anomalie chromosomique peut atteindre 15% incluant des translocations, des inversions ainsi que des dysgonosomies. Toutefois, les délétions sont rarement rapportées et posent le problème de corrélation phénotype-génotype.

Nous rapportons le cas d'un patient de 41 ans présentant une azoospermie non obstructive (ANO). Le caryotype réalisé à partir des lymphocytes circulants a mis en évidence une délétion interstitielle de la région 7p homogène. L'analyse par puce sur chromosome à ADN (ACPA) a permis de préciser la taille et les bornes de cette délétion correspondant à une perte de 8 mégabases (Mb) en 7p15.1p21.1. Cette délétion entraîne l'haploinsuffisance de 50 gènes parmi lesquels 13 gènes OMIM *IL6*, *KLH7*, *IGF2BP3*, *NPY*, *CYCS*, *HNRNPA2B1*, *SKAP2*, *HOXA* (1,2, 11 et 13), *CDCA7L*, *HIBADH*, *DNAH11*, *CBX3*, et *JAZF1*,

Les délétions 7p15p21 peuvent être associées à diverses anomalies du développement de transmission autosomique dominante en raison de l'implication du cluster de gènes *HOXA* : microtie avec ou sans déficit auditif (*HOXA2*), synostose radio-ulnaire avec thrombocytopénie amégacaryocytaire (*HOXA11*), anomalies squelettiques des membres et du tractus urogénital (*HOXA13*). On note par ailleurs l'haploinsuffisance du gène *IL6* associé à la survenue de diabète non-insulino dépendant qui est un signe clinique présent chez notre patient. Il n'est par contre pas rapporté de problème d'infertilité en lien avec cette délétion dans la littérature. Il est possible d'évoquer la survenue d'un événement récessif impliquant le gène *DNAH11* associé au syndrome de Kartagener ou de perturbation méiotique en lien avec le déséquilibre chromosomique.

Pièce jointe : Saloua Toujani_del7p_infertilité.pdf

x28240 : Comparative transcriptomics for prediction of genes involved in tumorigenesis**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Lamia Boualla (1), Malak Haidar (2, 3), Hifzur Rahman Ansari (2, 4), Shahin Tajeri (5, 6), Sara Mfarrej (2), Fathia Ben Rached (7), Abhinav Kaushik (2), Gordon Langsley (8, 6), Arnab Pain (2, 9)

1. Africain genome center, Université mohammed 6 polytechnique Benguerir, Benguerir, Maroc
2. Pathogen Genomics Laboratory, BESE Division, King Abdullah University of Science and Technology (KAUST), Thuwal, Saudi Arabia, KAUST, Arabie saoudite
3. Laboratoire de Biologie Comparative des Apicomplexes., Faculté de Médecine, Université Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité, Paris, France, Paris, France
4. King Abdullah International Medical Research Center (KAIMRC), King Abdulaziz Medical City, Ministry of National Guard Health Affairs, Jeddah, Saudi Arabia, KAUST, Arabie saoudite
5. Laboratoire de Biologie Comparative des Apicomplexes, Faculté de Médecine, Université Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité, Paris, France, KAUST, Arabie saoudite
6. INSERM U1016, CNRS UMR8104, Cochin Institute, Paris, France, Paris, France
7. Pathogen Genomics Laboratory, BESE Division, , King Abdullah University of Science and Technology (KAUST), Thuwal, Saudi Arabia, KAUST, Arabie saoudite
8. Laboratoire de Biologie Comparative des Apicomplexes, Faculté de Médecine, Université Paris Descartes – Sorbonne Paris Cité, Paris, France, Paris, France
9. Global Station for Zoonosis Control Global Institution for Collaborative Research and Education (GI-CoRE),, Hokkaido University, Sapporo, Japan, Sapporo, Japon

Mots clefs : transcriptomic, tumorigenesis, human, cancer, cell, Theileria, lymphomas**Résumé :**

Accounting for more than 1 million deaths in 2020, cancer is a leading cause of mortalities around the world. Cancer models provide an efficient alternative to study tumour development and progression in cell lines, tissues or animal, for understanding cancer biology and predicting, or testing, efficient treatments. One such model is the theileria-infected lymphocyte cell line TBL20, an irreversibly-transformed cell line exhibiting all six hallmarks of cancer, including immortalization, dissemination and uncontrolled proliferation. The comprehensive understanding of the underlying mechanisms that cause host cell transformation necessitates the identification of the genes, microRNAs and pathways differentially regulated after infection. We have investigated the transcriptome of two independent transformed lymphocyte cell lines, in addition to infected and attenuated macrophages. The results identify a number of differentially expressed genes, four of which are found commonly differentially expressed in all queried datasets. In an attempt to extend our observations to human cancer cell lines, we have identified the closest human cancer type by comparing the transcriptome profiles of theileria-transformed cell lines to 934 human cancer cell lines. Using this method, we identified two human lymphoblastoma cell lines (OCI and RI-1) as being the transcriptionally closest to *T. annulata* host cells. The functional characterization of two differentially expressed genes in vivo and in the human cell lines shows an involvement in dissemination and oxidative stress, suggesting novel tumor suppressor functions. These results, concluded from the high similarity between *Theileria*-induced transformation and human lymphomas, open new possibilities for targeting key players in tumour dissemination. We extend our observations to SEPP1, the gene encoding selenoprotein, to assess its function as a tumour suppressor gene in *Theileria*-transformed lymphocytes and human cancer cells.

x28241 : POPGEN : un catalogue des variants génétiques présents dans les différentes régions françaises

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Gaëlle Le Folgoc (1), Anthony Herzig (1), Marie Zins (2), Marcel Goldberg (2), Sacha Schutz (3, 4), Hélène Blanché (5), Jean-Marc Sebaoun (6), Anne Boland-Augé (7), Robert Olaso (7), Delphine Bacq (7), Biljana Zafirova (8), Christelle Delmas (8), Hélène Espérou (8), Franck Lethimonier (9), Catherine Nguyen (10), Jean-François Deleuze (7, 5), Emmanuelle Génin (1)

1. Inserm, Univ Brest, EFS, UMR1078, GGB,, Inserm, Brest, France
2. Inserm-Université Paris Saclay, UMS11, Université de Paris, Villejuif, France
3. Univ Brest, EFS, UMR1078, GGB, Inserm, Univ Brest, Brest, France
4. Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHRU Brest, Brest, France
5. -, Fondation Jean Dausset-CEPH, Paris, France
6. , Fondation Jean Dausset-CEPH, Paris, France
7. Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRGH), Institut de biologie François Jacob, CEA, Université Paris-Saclay, Evry, France
8. Pôle de Recherche Clinique, Inserm, Paris, France
9. Aviesan, ITMO TS, Inserm, Paris, France
10. Aviesan, ITMO GGB, Inserm, Paris, France

Mots clefs : séquençage, diversité génétique, génétique des populations, maladies génétiques, maladies complexes

Résumé :

Le projet POPGEN, un des 4 projets « pilotes » du plan France Médecine Génomique 2025, vise à dresser un catalogue des variants génétiques de la population française et de leur fréquence dans les différentes régions françaises. Pour constituer ce catalogue, les volontaires de la cohorte CONSTANCES ont été interrogés en 2019 sur l'année et le lieu de naissance de leurs parents et grands-parents. A partir de ces informations, une sélection de 15 000 volontaires a été réalisée de manière à couvrir tout le territoire en respectant la démographie française métropolitaine. Ces 15 000 volontaires ont reçu à leur domicile un courrier contenant les documents d'information sur la recherche, deux exemplaires d'un formulaire de consentement, ainsi qu'un kit d'auto-prélèvement salivaire qu'ils ont été invités à renvoyer à la Fondation Jean Dausset-CEPH où les ADNs ont été extraits. Tous les ADNs extraits sont actuellement en cours de génotypage au CNRGH sur des puces de SNPs GSA Array. Cette première étape de génotypage nous permettra de sélectionner, en capturant un maximum de diversité génétique, 4 000 volontaires dont les génomes seront séquencés (séquençage WGS réalisé au CNRGH)

Les données de génotypage et de séquençage des volontaires, non opposés à leur réutilisation, seront mises à la disposition de la communauté scientifique pour de nouveaux projets. Le premier projet qui bénéficiera de ces données est le programme transversal de l'Inserm GOLD. Ce programme réunit différentes équipes de recherche françaises avec des expertises complémentaires en épidémiologie, génétique statistique, bio-informatique, génétique fonctionnelle avec l'objectif de mettre en relation les données génétiques de POPGEN et les données phénotypiques de CONSTANCES pour étudier le rôle de la variabilité génétique dans les maladies et la santé.

Dans cette présentation, nous nous proposons de décrire la mise en place du projet, ses différentes contraintes et la façon dont elles ont été levées, son état d'avancement ainsi que les perspectives. Nous discuterons également de la perception des volontaires CONSTANCES sur ce premier grand projet français de séquençage en population générale.

x28242 : Méthode bioinformatique de détection de variations dans l'ADN foetal libre circulant appliquée aux maladies rares.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Yannis Duffourd (1, 2), Frédéric Tran Mau-Them (1, 2), Christophe Philippe (1, 2), Ange-Line Bruel (1, 2), Antonio Vitobello (1, 3), Hana Safraou (4, 5), Anne-Sophie Denommé-Pichon (1, 2), Valentin Bourgeois (4, 2), Victor Couturier (1, 2), Bénédicte Gérard (6), Nicolas Bourgon (1), Sophie Nambot (4, 3), Laurence Faivre (1, 3), Christel Thauvin-Robinet (1, 7)

1. , U1231 GAD, Inserm – University of Burgundy-Franche Comté, DIJON, France
2. , Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, Dijon University Hospital, DIJON, France
3. , Centre de Référence maladies rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs », centre de génétique, FHU-TRANSLAD, Dijon University Hospital, DIJON, France
4. , U1231 GAD, Inserm – University of Burgundy-Franche Comté, Dijon, France
5. , Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, Dijon University Hospital, Dijon, France
6. , Département de génétique – CHRU Strasbourg, STRASBOURG, France
7. , Centre de Référence maladies rares « Déficience Intellectuelle de causes rares », FHU-TRANSLAD, Dijon University Hospital, DIJON, France

Mots clefs : Bioinformatique, DPNI, séquençage, génétique, maladies rares, méthode

Résumé :

Le développement récent du dépistage prénatal non invasif sur ADN foetal circulant (cffDNA) dans le sang maternel permet de proposer de nouvelles stratégies non invasives de diagnostic pour les maladies rares. Des études de faisabilité ont déjà démontré la faisabilité du séquençage d'un panel de 500 gènes ciblés sur cffDNA dans le sang maternel. Cependant aucune étude ne concerne le séquençage d'exome sur cffDNA. Nous présentons une méthode bioinformatique innovante dédiée à cette problématique.

Pour cela nous avons sélectionné 8 patients pour lesquels un examen invasif préalable avait révélé une variation pathogénique. Les librairies de séquençage de ces échantillons ont été préparées en utilisant des barcodes moléculaires uniques (UMI), permettant d'augmenter efficacement la sensibilité et la précision de la détection de variations. L'enrichissement des régions exoniques a été réalisé via le kit Human Core Exome (Twist Biosciences) enrichie de régions complémentaires. Les librairies ont été séquencées sur un NovaSeq 6000 (Illumina) à une profondeur moyenne de 320x.

Les UMI sont d'abord extraits des données brutes. Ceux-ci permettent de sélectionner seulement les lectures qui ne sont pas des duplicats PCR, supprimant ainsi le biais d'amplification potentiel de la librairie de séquençage.

La réalisation d'un séquençage en paired-end, nous a permis de déterminer la taille des fragments des séquences d'intérêt après alignement au génome de référence (hg19). Shi et al. (2020) ont démontré que les fragments d'ADN appartenant au fœtus présentaient une taille spécifique non-aléatoire, illustrant une taille de fragment plus petite pour les molécules issues du fœtus. Même si cette mesure comporte encore de l'incertitude, cette information nous permet de sélectionner les lectures appartenant au fœtus grâce à une méthode de déconvolution de mélanges. Nous avons choisi d'employer une méthode bayésienne d'estimation du modèle de régression linéaire à utiliser pour séparer les deux populations de lectures (mixtools, Young et al. 2020). En combinant ce modèle à une approche statistique sur les allèles détectés chez le fœtus, la mère et le père, nous pouvons extraire spécifiquement le génotype du fœtus.

Nous pouvons vérifier l'enrichissement en ADN foetal en mettant en évidence l'abondance de motifs spécifiques présents en fin de fragments d'ADN. Ces motifs composés de 4 bases sont significativement surreprésentés dans le cffDNA (Jiang et al. 2020).

Notre méthode nous a permis de retrouver toutes les variations d'intérêt de nos échantillons contrôles. Elle nous permettra bientôt de détecter efficacement de nouvelles variations candidates sur des données issues du séquençage de cffDNA sans exploration invasive préalable, même si la spécificité et la sensibilité de la méthode restent à évaluer.

x28243 : Molecular spectrum of PCSK9-based ADH in France, the french p.(Ser127Arg) founder variant

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Yara Azar (1, 2), Yara Abou-khalil (1, 2), Mathilde Di-Filippo (3, 4), Alain Carrié (5), Sophie Béliard (6), Emmanuelle Génin (7), Thomas Ludwig (7), Catherine Boileau (1, 8), Marianne Abifadel (1, 2), Jean-Pierre Rabes (1, 9), Mathilde Varret (1)

1. LVTS, Inserm U1148, Bichat Hospital, Paris, France
2. Laboratory of Biochemistry and Molecular Therapies (LBTM), Faculty of Pharmacy, Pôle Technologie- Santé, Saint Joseph University, Beirut, Liban
3. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Hospices Civils de Lyon, Louis Pradel Cardiovascular Hospital, Bron, France
4. INSERM U1060, INSA de Lyon, INRA U1235, Univ Lyon-1, Université de Lyon, Villeurbanne, Oullins, France
5. Sorbonne University, UMR_1166 & ICAN; Department of Biochemistry, APHP. Sorbonne University, La Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
6. Department of Nutrition, APHM, La Conception Hospital, Faculty of Medicine, Aix-Marseille University, INSERM, INRAE, C2VN, Marseille, France
7. Inserm UMR1078, Faculty of Medicine, Brest, France
8. Genetics department, APHP, Bichat Hospital, Paris, France
9. Biochemistry and Molecular Genetics Laboratory, AP-HP., Université Paris-Saclay, Ambroise Paré Hospital, Boulogne-Billancourt , UVSQ, UFR Simone Veil - Santé, Montigny-Le-Bretonneux, France

Mots clefs : ADH, PCSK9, p.(Ser127Arg), Founder Effect

Résumé :

Introduction: *PCSK9* is the third gene involved in autosomal dominant hypercholesterolemia (ADH). The first ADH-causing *PCSK9* variant, p.(Ser127Arg), is almost exclusively reported in French patients and represents 67% of the *PCSK9* variants in France. This study aims to characterize the molecular spectrum of *PCSK9*-based ADH in France to analyze genotype/phenotype correlations and p.(Ser127Arg) founder effect.

Methods: *PCSK9* variants were searched through a diagnostic approach using Targeted next-generation sequencing (NGS) genes panels. Five families and 22 probands carrying p.(Ser127Arg) were selected for genotyping. Haplotypes were constructed with (1) 11 microsatellites spanning 20 Mb around *PCSK9* (GeneMapper® Software was used to determine the alleles length (pb)) and (2) SNPs in exon 1: p.(Leu21dup), exon 4: c.524-68G > C; c.524-90G > C; c.657+82A > G (Sanger sequencing) and SNPs in exon 3: c.400-201A > G, exon 9: c.1664G > A (TaqMan® SNP Genotyping Assays). The age of the most recent common ancestor was estimated from the length of the haplotypes shared by the carriers using the estiage software.

Results: Through NGS in ADH probands, we identified new *PCSK9* rare variants: p.(Arg215Cys), p.(Asp367His), p.(Glu410Lys), p.(Arg495Trp), p.(Gly516Val), p.(Ala676Gly), all are predicted deleterious, but functional studies are needed to establish their real causative effect. The L11 allele p.(Leu21tri) associated with familial combined hyperlipidemia was found in 17 probands with varying phenotypes, but normal triglycerides levels indicate that this *PCSK9* variant can also lead to *bona fide* FH. For all p.(Ser127Arg) carriers, the more likely ancestral haplotype is 163-175-237-136-182-188-L9-A-A-G-G-A-A-169-248-235-240-208. The age of the most recent common ancestor of the p.(Ser127Arg) variant is estimated to be 68 generations (95% confidence interval, 44 to 109).

Conclusion: These results show that p.(Ser127Arg) gain-of-function variant in *PCSK9* is due to the founder effect in France.

Pièce jointe : Résumé Assises de Génétique 2021-AZAR Yara.pdf

x28244 : Les syndromes myélodysplasiques du sujet jeune à propos de 2 cas**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Saloua TOUJANI (1) (1), Catherine HENRY (1) (2), cédric PASTORET (2) (3), Faustine LHOMME (3) (4), Marc-Antoine BELAUD-ROTUREAU (1) (5, 6)

1. (1) Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
2. Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
3. laboratoire d'hématologie, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
4. Service d'hématologie, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
5. (1) Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, Université et CHU de Rennes, Rennes, France
6. INSERM, EHESP, IRSET - UMR_S 1085, Université de Rennes 1, Rennes, France

Mots clefs : SMD du sujet jeune, mutation constitutionnelle de prédisposition, anomalies cytogénétiques acquises**Résumé :**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un groupe de pathologies hétérogènes caractérisées par une hématopoïèse clonale avec un risque accru de transformation vers une leucémie aigue myéloblastique. Dans les SMD, l'hématopoïèse inefficace se traduit par des cytopénies périphériques et une dysplasie médullaire. Classiquement, le SMD survient chez la personne âgée avec une médiane d'âge située entre 72 et 75 ans. Dans cette tranche d'âge, les SMD résultent de l'acquisition de mutations somatiques qui interviennent dans la genèse d'un clone médullaire et conditionnent son évolution. En revanche, les SMD sont rares chez l'enfant et l'adulte jeune et fréquemment associés à des maladies héréditaires de prédisposition. Les SMD d'origine génétique représentent 4 à 15% des cas. Ces pathologies ont une pénétrance et une expressivité variable et leur diagnostic peut se faire au stade d'hématopoïèse clonale avec un caryotype médullaire anormal. Nous rapportons ici 2 cas de SMD découverts chez 2 patients jeunes avec un caryotype anormal.

Cas °1 : Un homme de 25 ans, originaire de Surinam, sans antécédent notable, ayant une neutropénie et anémie a été hospitalisé pour cellulite rétro-orbitaire avec une fasciite de la cuisse droite. Une moelle hypoplasique a été observée sur le myélogramme. Le caryotype sur moelle a mis en évidence une trisomie 1q associée à un réarrangement du bras court du chromosome 6. Un bilan étiologique a permis de mettre en évidence une mutation du gène *FANCD2* et des cassures chromosomiques sur le sang permettant de retenir le diagnostic d'anémie de Fanconi (AF). Une greffe de moelle a été proposée à ce patient.

Cas °2 : un homme de 22 ans sans antécédent pathologique a été admis pour une dyspnée d'effort associée à une pâleur cutanéomuqueuse. Une pancytopenie profonde a été observée sur le bilan biologique. Un SMD avec excès de blastes a été mis en évidence sur le myélogramme. L'étude cytogénétique sur la moelle a révélé un caryotype complexe avec une délétion 5q et une délétion du locus *TP53/17p13*. Une mutation de *TP53* a été détectée sur la moelle avec une fréquence allélique de 79%.

Les SMD du sujet jeune d'origine génétique représentent 4 à 15% des cas. Leur diagnostic précoce permet de : prévenir le risque de transformation, de proposer un traitement adapté au patient et d'offrir un conseil génétique approprié. Dans ce travail, nous rapportons 2 observations de SMD survenus chez 2 hommes âgés d'une vingtaine d'années, issus de parents non consanguins dont les caryotypes médullaires ont été réalisés devant des cytopénies. Le diagnostic d'AF a été retenu pour le patient 1. Pour le second patient, une recherche de mutation constitutionnelle de *TP53/17p13* est à envisager devant l'association d'une délétion et d'une mutation. Une revue des SMD du sujet jeune et une corrélation entre les anomalies cytogénétiques acquises et les mutations constitutionnelles de prédisposition seront entreprises dans ce travail.

Pièce jointe : Saloua Toujani_SMD jeune.pdf

x28246 : Anomalies constitutionnelles des gènes BRCA1 ou BRCA2 chez des patients atteints de cholangiocarcinome : à propos d'une série de 6 cas**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Alexandra Lapeyre-Prost (1), Doriane LIVON (2), Julie Robbe (2), Geoffrey BERTOLONE (2), Rémi Mounier (2), François Eisinger (2), Cornel Popovici (2, 3), Jessica Moretta (2), Pauline Ries (2, 4), Catherine Nogues (2, 5)

1. , Institut Paoli-Calmettes, MARSEILLE, France
2. Oncogénétique clinique, Département d'anticipation et de suivi du cancer, Institut Paoli-Calmettes, MARSEILLE, France
3. Laboratoire d'Oncogénétique Moléculaire, Département de Biologie du Cancer, Institut Paoli-Calmettes, MARSEILLE, France
4. Département d'oncologie médicale, Institut Paoli-Calmettes, MARSEILLE, France
5. IRD SESSTIM INSERM, Aix-Marseille Université, Marseille, France

Mots clefs : Cholangiocarcinome, BRCA1, BRCA2**Résumé :**Introduction

Les cholangiocarcinomes (CC) sont des tumeurs des voies biliaires rares (environ 2% des cancers digestifs) et hétérogènes par leur épidémiologie, leur présentation clinique et leurs caractéristiques moléculaires. Le syndrome de Lynch est le principal syndrome de prédisposition héréditaire aux CC, par mutation d'un gène appartenant au système MMR. En revanche, le rôle des altérations constitutionnelles des gènes *BRCA1/2* au cours de la carcinogénèse des CC n'est pas clairement démontré et peu de cas de CC associés à des variants pathogènes constitutionnels ou somatiques *BRCA1* ou *BRCA2* ont été rapportés dans la littérature.

Matériel et Méthode

Nous avons collecté les données des patients atteints de CC dans la base informatique « Genno » regroupant les arbres généalogiques des consultations d'oncogénétique de l'Institut Paoli-Calmettes. Les patients sélectionnés étaient tous porteurs d'un variant pathogène constitutionnel sur un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Les données cliniques et le type d'altérations génétiques constitutionnelles et/ou somatiques ont été recueillies.

Résultats

Dans notre centre, un variant pathogène *BRCA1* ou *BRCA2* a été identifié chez 6 patients atteints de CC. L'âge moyen au diagnostic était de 48,5 ans [38-51]. La localisation du CC était extra-hépatique (n=2), intra-hépatique (n=2) ou péri hilaire (n=2). Tous les patients avaient un BMI<25 et 5 des 6 patients analysés étaient fumeurs au diagnostic. Tous les patients étaient porteurs d'un variant de classe 5 du gène *BRCA1* (n=2) ou *BRCA2* (n=4). Le variant pathogène présent sur l'analyse constitutionnelle était retrouvé au niveau somatique chez les 2 patients qui ont eu une analyse tumorale. Une agrégation familiale de cancer était retrouvée chez 5 des 6 analysés (histoire familiale évocatrice d'une prédisposition héréditaire aux cancers, avec pour 4 patients des tumeurs du spectre *BRCA1/2*). Cinq patients étaient diagnostiqués à un stade localisé et ont eu une chirurgie carcinologique. Parmi les patients opérés, 3 ont présenté une récurrence métastatique. Tous les patients métastatiques ont reçu un traitement par sels de platine et 2 ont reçu de l'Olaparib.

Discussion

Dans notre série, les patients étaient jeunes et avaient pour la plupart une histoire familiale évocatrice de prédisposition génétique au cancer. La majorité des patients avaient une maladie localisée au diagnostic et ont eu une chirurgie carcinologique. La réalisation de panels théranostiques somatiques en pratique courante chez les patients atteints de CC va permettre une meilleure caractérisation moléculaire et probablement une meilleure compréhension de l'hétérogénéité de ces tumeurs.

Ces nouvelles données vont également nous permettre de mieux connaître la prévalence des variants pathogènes somatiques et constitutionnels des gènes *BRCA1/2* et l'éventuelle spécificité de cette population rare (caractéristiques cliniques, sensibilité aux sels de platine et aux inhibiteurs de PARP).

Pièce jointe : Anomalies constitutionnelles des gènes BRCA1 ou BRCA2 chez des patients atteints de cholangiocarcinome à propos d'une série de 6 cas.doc

x28247 : Amplification génomique de KMT2A dans un cas de leucémie lymphoblastique B**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Saloua TOUJANI (1) (1), Catherine HENRY (1) (2), Simon BOUZY (2) (3), Jean Baptiste MEAR (3) (4), Marc-Antoine BELAUD-ROTUREAU (1) (5, 6)

1. (1) Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
2. Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
3. laboratoire d'hématologie, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
4. Service d'hématologie, -CHU Rennes, Hôpital Ponchaillou, 2 Henri Le Guilloux, 35033 Rennes, France, Rennes, France
5. (1) Service de cytogénétique et de Biologie cellulaire, Université et CHU de Rennes, Rennes, France
6. INSERM, EHESP, IRSET - UMR_S 1085, Université de Rennes 1, Rennes, France

Mots clefs : leucémie aigue lymphoblastique B, amplification génomique, gène KMT2A/11q23**Résumé :**

Dans les Leucémies Lymphoblastiques B (LAL B), le réarrangement du gène *mixed-lineage leukemia (MLL)*, rebaptisé *KMT2A (histone lysine [K]-MethylTransferase 2A)* et localisé en 11q23 est associé à une maladie très agressive. Dans ce groupe de pathologies, 70% des réarrangements *KMT2A* sont à type de translocations réciproques. Ces anomalies génèrent des gènes de fusion. Plus de 100 partenaires de *KMT2A* ont été rapportés dans la littérature. Le gène *AF4/4q22* est de loin le partenaire le plus fréquent de *KMT2A* dans les LAL B. D'autres réarrangements de *KMT2A* à type d'insertions, d'inversions ou de duplications ont été rapportés. Néanmoins, l'amplification de *KMT2A* est extrêmement rare dans cette pathologie. A ce jour, seulement 4 cas de LAL B avec amplification de *KMT2A* ont été rapportés. Dans ce travail, nous rapportons un 5^{ème} cas d'amplification de *KMT2A* dans une LAL B.

Il s'agit d'un patient de 62 ans ayant une insuffisance rénale chronique et une hypertension artérielle. Début juillet 2021, le patient a présenté un érythème qui s'est rapidement généralisé. Une leucopénie à 1.79 G/L, une anémie à 9.1G/dl, une thrombopénie à 65 G/L et une blastose périphérique à 0.3 G/L ont été observées sur la numération. Des blastes peroxydase-négatifs représentent 81% des cellules médullaires. L'immunophénotypage médullaire conclut à une LAL pro-B. Le caryotype établi à partir de la moelle osseuse, a mis en évidence un clone hypodiploïde associant des anomalies chromosomiques avec notamment un anneau de grande taille. L'hybridation in situ fluorescente (FISH) avec la sonde *KMT2A* a permis de détecter plusieurs copies de *KMT2A* réparties tout le long de l'anneau. Cette amplification de *KMT2A* a été observée dans 75% des noyaux analysés. Le patient a été inclus dans le protocole EWALL-INO.

L'amplification est le mécanisme de réarrangement de *KMT2A* le plus rarement rapporté dans la littérature avec notamment seulement 4 cas dans des LAL-B. L'amplification peut résulter d'une cassure double brin de l'ADN, d'un mécanisme cassure-pont-fusion ou peut être secondaire à un chromothripsis. Une analyse chromosomique par puce à ADN serait une aide pour préciser le mécanisme de cette amplification chez notre patient.

L'amplification peut être intra chromosomique prenant l'aspect d'un HSR (*Homogeneously Staining Regions*) ou extrachromosomique sous forme de doubles minutes (dmin). Une amplification de *KMT2A* sous forme de HSR et de dmin a été rapportée, mais pour notre patient, l'amplification est circulaire. Il s'agit donc d'un 5^{ème} cas d'amplification de *KMT2A* dans une LAL-B, avec un type d'amplification jamais été rapporté dans la littérature.

Pièce jointe : Saloua Toujani_amplification KMT2A.pdf

x28249 : Une nouvelle formation validante sur les particularités de la conception et de la conduite d'un essai thérapeutique dans le champ des maladies rares

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Laurent Demougeot (1), Céline Dampffhoffer (2), Justine Bacchetta (3), Marc Bardou (4), Geneviève Baujat (5), Hélène Berrue-Gaillard (6), Serge Braun (7), Alban Dhamani (8), Frédéric Gottrand (9), Antoine Ferry (10), Bertand Fontaine (11), Jean-Marie Jouannic (12), Salma Kotti (13), Pierre Lévy (14), Maxime Luu (4), Marc Michel (15), Anne-Catherine Perroy (16), Massimiliano Rossi (2), Nathalie Schimidely (17), Olivier Sitbon (18), Jean-Hugues Trouvin (19), Olivier Blin (20), Alexandre Belot (21), Eric Hachulla (22), Laurence Faivre (1)

1. Filière AnDDI-Rares - CLAD Est, CHU Dijon, Dijon, France
2. Filière de santé AnDDI-Rares - CLAD Sud-Est, HC Lyon, Lyon, France
3. Filière de santé Fai²r, CHU Lyon, Lyon, France
4. Centre d'Investigations Cliniques, CHU Dijon, Dijon, France
5. Service de Génétique Médicale, APHP Necker, Paris, France
6. Association Maladie Foie Enfants, Alliance maladies rares, Paris, France
7. AFM, Téléthon, Paris, France
8. ANSM, ANSM, Paris, France
9. Filière Fimatho, CHRU Lille, Lille, France
10. LEEM, LEEM, Paris, France
11. Unité neurogénétique et métabolisme, CHU Pitié Salpêtrière, APHP, Paris, France
12. Service de médecine fœtale, CHU Armand-Trousseau, APHP, Paris, France
13. Recherche clinique, Institut Imagine, CHU Necker, APHP, Paris, France
14. Laboratoire d'économie et de gestion des organisations de santé, Dauphine université, APHP, Paris, France
15. Equipe Bourc'his, Institut Curie, Paris, France
16. Laboratoire de législation pharmaceutique, CHRU Lille, Lille, France
17. Evidence Generation, epidemiology & Health economics, Takeda, Paris, France
18. Service de pneumologie, CHU Bicêtre, APHP, Paris, France
19. Département Recherche et développement pharmaceutique, Ageps, APHP, Paris, France
20. Orphan-Dev, pharmacologie clinique, CHU Timone, Marseille, France
21. Filière de santé Fai²r, HCL, Lyon, France
22. Filière de santé Fai²r, CHU Lille, Lille, France

Mots clefs : Formation, Essai thérapeutiques, Maladies rares, AnDDI-Rares

Résumé :

La première session du Diplôme Inter-Universitaire (DIU) Maladies Rares «Comprendre les particularités de la conception et de la conduite d'un essai thérapeutique » débutera à la rentrée universitaire 2021/2022. Ce projet a été initié par les filières de santé maladies rares AnDDI-Rares et FAI²r, en collaboration avec de nombreux partenaires (Institut Imagine, OrphanDev, ANSM, LEEM, HAS, Alliance Maladies Rares, AFM Téléthon,...), pour l'ensemble de la communauté maladies rares. Cette nouvelle formation a pour objectif de former les experts des centres de référence et de compétence maladies rares, les pharmaciens et autres professionnels de santé aux spécificités des essais thérapeutiques inhérentes aux maladies rares et ultra-rares, dans le but de pouvoir participer, concevoir et conduire un essai thérapeutique dans le domaine des maladies rares.

La formation est portée par les universités de Dijon, Lille, Lyon et Marseille. 105 heures de cours seront réparties en 4 modules e-learning ainsi que 4 modules présentiels (Lyon, Lille, Dijon) afin de permettre le partage d'expérience et les travaux pratiques :

- Module e-learning 1 : Les bases fondamentales (1er au 18/10/2021)
- Module présentiel 1 : Concept de l'essai thérapeutique en maladies rares (Lyon - 19 et 20/10/21)
- Module e-learning 2 : Recherche translationnelle : du développement pré-clinique aux essais thérapeutiques (1er au 30/11/2021)
- Module e-learning 3 : Bases réglementaires spécifiques aux essais thérapeutiques en maladies rares (15/12/2021 au 20/01/2022)
- Module e-learning 4 : Evaluations de la viabilité clinique et économique d'un projet médicament rares (01/02/2022 au 01/03/2022)
- Module présentiel 2 : Cycle de vie de l'essai thérapeutique en maladies rares (Focus des 23 FSMR) (Lille - 09 au 11/03/2022)
- Module présentiel 3 : Enjeux éthiques et sociétaux (Dijon - 09 au 11/05/2022)
- Module présentiel 4 : Analyse de cas pratiques et validation des acquis (Dijon - 21/06/2022)

Un support de communication a été conçu et est disponible en ligne :

<http://anddi-rares.org/assets/files/prog-diu-therapeutique-2021-2022.pdf>

x28250 : Nouvelles manifestations tumorales associées à la déficience constitutionnelle du gène *MUTYH* : vers un élargissement du spectre tumoral ?**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

MATHILDE WARCOIN (1), Marie-Charlotte VILLY (1), Bruno BUECHER (1), Lisa GOLMARD (1, 2), Julien MASLIAH PLANCHON (1, 2), Clément BEAULATON (3, 2), Anne VINCENT SALOMON (3, 2), Dominique STOPPA-LYONNET (1, 4), Chrystelle COLAS (1, 5)

1. Département de Génétique, Institut Curie, PARIS, France
2. Université PSL, Institut Curie, PARIS, France
3. Département d'Anatomie et Pathologie Génétique, Institut Curie, PARIS, France
4. Université de Paris, Institut Curie, PARIS, France
5. Inserm U830, DNA Repair ans Uveal Melanoma, Institut Curie, PARIS, France

Mots clefs : *MUTYH*, transversions, endomètre, médulloblastome**Résumé :**

Les variants pathogènes (VP) constitutionnels bi-alléliques du gène *MUTYH* sont à l'origine d'une polypose adénomateuse colorectale à transmission autosomique récessive appelée MAP (*MUTYH-associated polyposis*). Le gène *MUTYH* est impliqué dans la réparation de l'ADN via le système d'excision de bases (*Base Excision Repair*, BER). Son rôle principal est de réparer les lésions oxydatives de l'ADN et en particulier les mésappariements de la guanine oxydée. La défaillance du système BER se traduit par un phénotype moléculaire tumoral spécifique consistant en une accumulation de transversions G:C→T:A, mise en évidence dans les lésions digestives des patients présentant une MAP.

L'unique manifestation phénotypique extra-digestive formellement associée à la MAP est l'atteinte des glandes sébacées, le plus souvent à type d'hyperplasie ou d'adénome sébacé. Cependant, d'autres risques tumoraux extra-digestifs sont suspectés. Les atteintes extra-digestives décrites chez les patients présentant une MAP sont variées et les résultats des différentes études épidémiologiques sont souvent contradictoires. Des risques augmentés de cancer de la vessie, de l'ovaire, de la peau ou encore des voies urinaires ont notamment été rapportés.

Nous rapportons ici deux patients porteurs de VP bialléliques du gène *MUTYH* ayant présenté des localisations tumorales atypiques. Une analyse tumorale sur des prélèvements congelés a également été effectuée par séquençage haut débit pour établir le phénotype moléculaire tumoral.

La première patiente a été traitée pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre à 61 ans, tumeur rapportée au moins 7 fois chez des patientes atteintes de MAP. Elle est porteuse du VP (c.691C > T/p.Arg231Cys) du gène *MUTYH* à l'état homozygote mis en évidence à l'occasion du diagnostic d'un adénocarcinome de type colloïde muqueux du cæcum à l'âge de 37 ans dans un contexte de polypose. Le second patient, âgé de 37 ans, est actuellement pris en charge pour médulloblastome ventriculaire diagnostiqué à 33 ans, tumeur jamais rapportée dans ce contexte. Il est porteur du VP c.1185_1186dup/p.(Glu396Glyfs*43) du gène *MUTYH* à l'état homozygote associé à une MAP.

Les deux tumeurs présentaient un excès de transversions G:C→T:A en séquençage haut débit par rapport aux autres tumeurs congelées séquencées dans les mêmes *runs*. L'adénocarcinome de l'endomètre

présentait également le VP tumoral c.34G > T dans le gène *KRAS*, variant associé au diagnostic de MAP et déjà décrit précédemment dans un cancer de l'endomètre chez une patiente présentant une MAP.

Le phénotype moléculaire de ces deux tumeurs plaide en faveur de l'imputabilité de la défaillance du système BER par invalidation du gène *MUTYH* dans leur genèse. De façon générale, un séquençage systématique des tumeurs extra-digestives survenant chez les patients porteurs de VP constitutionnels bialléliques de *MUTYH* pourrait permettre de préciser plus largement le spectre phénotypique de cette prédisposition.

Pièce jointe : Abstract Assises 2022 MUTYH 11.docx

x28251 : L'implication de gène ADGRV1 dans les formes familiales de épilepsie génétique généralisée**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Maha Dahawi (1), Mohamed S. Elmagzoub (2), Elhami A Ahmed (3), sara baldassari (4), achaz guillaume (5), Fatima A Elmugadam (3), Wasma Amin (6), stephanie baulac (4), julien buratti (7), Omer abdalla (3), Sahar Gamil (3), maha Alzubair (3), rayan abubaker (3), eric Noe (4), Ammar E.Ahmed (3), eric Leguern (4)

1. , ICM institute, paris, France
2. , National ribat university, Khartoum, Soudan
3. , Khartoum university-faculty of medicine, Khartoum, Soudan
4. , ICM institute, paris, France
5. , institut systematique evolution biodiversite, paris, France
6. , Al Neelain University, Khartoum, Soudan
7. , Sorbonne University, paris, France

Mots clefs : ADGRV1, genetic generalized epilepsy, absence epilepsy, susceptibility gene, oligogenism**Résumé :**

Maha Dahawi^{1,2}, Mohamed S. Elmagzoub^{3,4}, Elhami A. Ahmed^{5,6}, Sara Baldassari¹, Guillaume Achaz^{7,8,9}, Fatima A. Elmugadam⁶, Wasma A. Abdelgadir¹⁰, Stéphanie Baulac¹, Julien Buratti¹¹, Omer Abdalla², Sahar Gamil¹², Maha Alzubeir^{6,13}, Rayan Abubakr⁶, Eric Noé^{1,14}, Liena Elsayed^{6,15}, Ammar E. Ahmed^{2,13} and Eric Leguern^{1,11}*

Background: Genetic generalized epilepsies (GGE) including childhood absence epilepsy (CAE), juvenile absence epilepsy (JAE), juvenile myoclonic epilepsy (JME), and GGE with tonic-clonic seizures alone (GGE-TCS), are common types of epilepsy mostly determined by a polygenic mode of inheritance. Recent studies showed that susceptibility genes for GGE are numerous, and their variants rare, challenging their identification. In this study, we aimed to assess GGE genetic etiology in a Sudanese population.

Methods: We performed whole-exome sequencing (WES) on DNA of 40 patients from 20 Sudanese families with GGE searching for candidate susceptibility variants, which were prioritized by CADD software and functional features of the corresponding gene. We assessed their segregation in 138 individuals and performed genotype-phenotype correlations.

Results: In a family including three sibs with GGE-TCS, we identified a rare missense variant in **ADGRV1** encoding an adhesion G protein-coupled receptor V1, which was already involved in the autosomal recessive Usher type C syndrome. In addition, five other **ADGRV1** rare missense variants were identified in four additional families and absent from 119 Sudanese controls. In one of these families, an **ADGRV1** variant was found at a homozygous state, in a female more severely affected than her heterozygous brother, suggesting a gene dosage effect. In the five families, GGE phenotype was statistically associated with **ADGRV1** variants (OR = 0.9 103).

Conclusion: This study highly supports, for the first time, the involvement of **ADGRV1** missense variants in familial GGE and that **ADGRV1** is a susceptibility gene for CAE/JAE and GGE-TCS phenotypes

x28253 : Identification des mutations avec insertion de séquence Alu dans le cadre du diagnostic moléculaire en oncogénétique**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Natalie JONES (1), Gaëlle GENESTE (2), Julien DENOUE (2), Jennifer CHIRON (3), Louise CRIVELLI (2), Françoise BONNET (1), Sabine RAAD (2), Louis LEBRETON (2), Michel LONGY (1), Virginie BUBIEN (1), Nicolas SEVENET (1)

1. Unité d'Oncogénétique, INSERM U1218, Institut Bergonié, Bordeaux, France
2. Unité d'Oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux, France
3. Unité Bioinformatique, Institut Bergonié, Bordeaux, France

Mots clefs : Oncogénétique, insertion Alu, diagnostic, cancer, BRCA2, PTEN, MLH1, EPCAM**Résumé :**

Introduction

Les séquences *Alu* sont des éléments mobiles les plus abondants du génome, réparties dans l'ensemble des chromosomes, ce qui représente plus de 10 % du génome humain. Leur rôle dans l'instabilité génétique et leur contribution à la carcinogénèse ont été rapportés mais le taux de mutations constitutionnelles inactivant des gènes impliqués dans les prédispositions héréditaires de cancer est sûrement sous-estimé à cause des difficultés techniques. Les techniques basées sur la PCR en conditions standard engendrent une forte sous-représentation de l'allèle muté comprenant l'insertion *Alu*, à cause de sa taille supérieure, qui est par conséquent non détecté. Le challenge avec le criblage des gènes par séquençage de nouvelle génération est la détection automatique des insertions *Alu* dû à l'élimination des reads non alignés et la caractérisation des points de cassures car ces régions ne sont pas forcément séquencées par une approche de capture ciblée.

Matériel & Méthodes

Dans le contexte de l'activité diagnostic en oncogénétique, un total de 4800 prélèvements constitutionnels a été criblé par un panel de 25 gènes impliqués dans la prédisposition héréditaire aux cancers du sein et/ou des ovaires, ainsi que les cancers colorectaux héréditaires non polyposiques, la maladie de Cowden et le syndrome de Gorlin a été criblé par séquençage de nouvelle génération. Les mutations détectées ont été confirmées par une technique indépendante (Sanger, QMPSF ou CGH-array) en fonction du type de mutation (ponctuelle ou réarrangement de grande taille, RGT). Les mutations avec insertion de séquence *Alu* ont été détectées soit par visualisation manuelle des reads, soit automatiquement par le logiciel Mobster ou, dans le cadre des RGT avec insertion *Alu*, au moment de leur caractérisation par PCR spécifique et séquençage Sanger. Toutes les mutations avec insertion de séquence *Alu* ont pu être amplifiées par PCR en adaptant les conditions de PCR standard du laboratoire.

Résultats

Deux types de mutation avec insertion de séquence *Alu* ont été identifiés. Le premier consiste en simplement l'insertion d'une séquence *Alu* dans une partie codant des gènes *BRCA2* (exons 3 et 11) et *PTEN* (exons 5 et 6). Le deuxième type de mutation combine une délétion génomique d'un ou plusieurs exons avec l'insertion d'une séquence *Alu* et concerne les gènes *MLH1* et *EPCAM*. Ce deuxième type de mutation est moins rapporté car les points de cassures des RGT ne sont pas toujours caractérisés dans les laboratoires de diagnostic moléculaire donc leur contribution à la prédisposition héréditaire au cancer est sous-évaluée. L'ensemble des étapes de détection et caractérisation des mutations avec insertion de séquence *Alu* seront présentés.

Pièce jointe : Abstracte insAlu_Assises_2022_reluNSE.docx

x28259 : Triple discordance entre dépistage prénatal non invasif, amniocentèse, ponction de villosités choriales et ponction de sang fœtal : à propos d'un cas.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Julie Reversat (1, 2), Marianne Till (1), Nicolas Chatron (1, 2), Marilyn Lackmy (3), Laurence Lohmann (4), Mona Massoud (5), Jérôme Massardier (5), Damien Sanlaville (1, 2)

1. Cytogénétique Constitutionnelle, Hospices Civiles de Lyon - HFME, Lyon, France
2. , Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
3. Service de Génétique Clinique, CHU de la Guadeloupe, Pointe-à-Pitre, France
4. , Laboratoire Cerba, Saint-Ouen-l'Aumône, France
5. Service de Gynécologie-Obstétrique, Hospices Civiles de Lyon - HFME, Lyon, France

Mots clefs : ADN libre circulant, dépistage prénatal non invasif, amniocentèse, trisomie 21, trisomie 13, discordance fœto-placentaire, mosaïque fœtale vraie, mosaïque confinée au placenta

Résumé :

Nous rapportons le cas d'une patiente de 34 ans, G2P1, ayant bénéficié d'un test sur ADN libre circulant de dépistage de la trisomie (T) 21 (ou dépistage prénatal non invasif, DPNI) suite au dépistage combiné de la T21 au premier trimestre la plaçant dans une catégorie à risque modéré (1/750). Le DPNI montrait une surreprésentation du chromosome 13 alors que les chromosomes 18 et 21 étaient normaux. Une ponction de liquide amniotique (PLA) à 15 semaines d'aménorrhée (SA) a mis en évidence une T21 libre en mosaïque à 17% sur 56 métaphases examinées (5 cultures indépendantes dont une après trypsinisation) sans T13 associée. L'échographie du 2^{ème} trimestre réalisée à 22 SA retrouvait un fœtus masculin sans anomalie décelée. Les caryotypes parentaux étaient normaux. Une 2^{ème} PLA pratiquée à 23+3 SA retrouvait une T21 libre à 6% en FISH interphasique (10/150 noyaux) confirmée sur culture (1/25 mitoses), pour un seuil de significativité fixé à 5%. Une demande d'interruption médicale de grossesse (IMG) a été acceptée et pratiquée à 26 SA (refus d'autopsie) ainsi qu'une ponction de sang fœtal et une ponction de villosités choriales (PVC). Aucune cellule T21 (25 mitoses et 150 noyaux) n'a été retrouvée sur la culture de sang fœtal. Concernant la PVC, l'examen direct en FISH interphasique (échec de l'examen direct (ED)) a retrouvé une T13 homogène sur les 150 noyaux analysés ; la culture a retrouvé une T21 libre à 88% (22/25 mitoses).

Connaitre l'origine des tissus fœtaux étudiés par les différentes techniques nous permet de mieux analyser les événements cytogénétiques qui ont pu mener à de tels résultats. L'hypothèse avancée est celle d'une T13 d'origine méiotique, non corrigée au niveau du trophoblaste, permettant d'expliquer la T13 retrouvée par le DPNI et l'ED de PVC puisque ces deux examens analysent les cellules du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste, tissus émanant du trophoblaste. La correction de la T13 au niveau du bouton embryonnaire a pu s'accompagner d'une non-disjonction mitotique conduisant à une lignée T21. Cette lignée a pu se corriger partiellement ou totalement dans les différents tissus embryonnaires. Ceci peut expliquer pourquoi la T21 en mosaïque est retrouvée à 88% dans le mésoderme extra embryonnaire (culture de PVC) et entre 6 et 17% dans l'ectoderme amniotique et fœtal (PLA). Cette correction semble totale dans le mésoderme et l'endoderme fœtal puisque la PSF n'a pas retrouvé la présence de cellule T21. Une FISH sur tissus de galette placentaire conservée en paraffine est en cours afin d'étudier plus finement la répartition des différentes aneuploïdies selon la structure de l'axe mésenchymateux.

En conclusion, cette grossesse présentait très probablement une T13 homogène confinée au placenta (MCP) de type I associée à un mosaïcisme fœtal vrai de type V pour la T21. L'incidence de cette triple discordance due à une double aneuploïdie est très rare et très peu rapportée dans la littérature.

Pièce jointe : Abstract Assises v3.0.docx

x28262 : Spectre phénotypique des mutations PAPSS2 : Etude de 9 patients avec une brachyolmie récessive

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sophie Rondeau (1), Caroline Michot (1), Sophie Monnot (1), Coralie Dupre (1), Anne-Laure Tourre (1), Thibaud Armand (2), Florence Demurger (3), Alice Goldenberg (4), Bertrand Isidor (5), Geneviève Baujat (6), Valérie Cormier-Daire (7)

1. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker Enfants malades, Paris, France
2. Service de Génétique , CHU Lyon, Lyon, France
3. Service de Pédiatrie, Centre hospitalier Bretagne Atlantique , Vannes, France
4. Service de Génétique , CHU Rouen, Rouen, France
5. Service de génétique médicale , CHU Hotel Dieu, Nantes, France
6. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France
7. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Institut Imagine, Paris, France

Mots clefs : PAPSS2, brachyolmie, MOC

Résumé :

La brachyolmie est une dysplasie squelettique caractérisée par un tronc court, une platyspondylie et parfois des anomalies des os longs. Actuellement 2 gènes sont associés à la brachyolmie : TRPV4 avec un mode de transmission autosomique dominant et PAPSS2 avec un mode de transmission autosomique récessif.

PAPSS2 code pour la 3'phosphoadénosine 5'phosphosulphate synthétase 2 qui convertit le sulfate inorganique et l'ATP en PAPS (3'phosphoadénosine 5'phosphosulphate). Elle a également un rôle dans la conversion de la DéHydroEpiAndrostérone (DHEA) en Sulfate de Déhydroépiandrostérone (DHEAS).

Nous présentons les données cliniques et moléculaires de 9 patients (2 filles, 3 garçons, 2 hommes, 2 femmes ; 6 mois à 47 ans) porteurs de variants dans le gène PAPSS2 identifiés par NGS.

4 patients portent un variant à l'état homozygote et 5 portent deux variants à l'état hétérozygote composite (10 mutations différentes). Nous avons identifié tous types de variants : stop, frameshift, faux-sens, silencieux. Le variant récurrent c.809G > A a été identifié chez 3 patients, les variants c.121C > T et c.222C > G ont été identifiés tous deux chez 2 patients différents.

5 patients ont eu une découverte anténatale de fémurs courts isolés au 2^e ou 3^e trimestre de grossesse sauf un patient pour lequel un élargissement métaphysaire et une platyspondylie modérée étaient également présentes. Les tailles de naissance étaient comprises entre 42.5 et 49cm, avec un retard de croissance post-natal de sévérité variable : taille à -2 à < -4DS, avec une taille finale pour les adultes entre 133 et 149cm.

4 patients ont une cyphose, 2 ont une scoliose et 2 ont un genu varum.

Les radiographies (8 patients) montrent une platyspondylie chez tous les patients, des cols fémoraux courts chez 4 patients, un élargissement métaphysaire chez 6 patients, une avance de maturation osseuse chez 4 patients, un retard de maturation chez 1 patient. 5 patients présentent des anomalies des extrémités (hallux courts, brachytéléphalangie du I et du III, métacarpes courts), une patiente présente une hyperandrogénie. Tous ont un développement psychomoteur normal.

La découverte de fémurs courts en anténatal est fréquente dans la brachyolmie récessive et est le plus souvent isolée. Le retard statural peut être sévère et accompagné de complications rachidiennes.

x28264 : Cas additionnel d'arthrogrypose avec agénésie du corps calleux liée à SCYL2 diagnostiquée en période prénatale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Aurélien Juven (1, 2), Hana Safraou (2), Gabriella Vera (3), Élise Machevin (4), Sophie Patrier (5), Marie Brasseur-Daubruy (5), Frédéric Tran-Mau Them (2), Yannis Duffourd (2), Laurence Faivre (1, 6), Christel Thauvin (1, 2), Christophe Philippe (2, 6)

1. Centre de Génétique, CHU de Dijon, Dijon, France
2. UMR1231 GAD, Inserm, Université Bourgogne-Franche Comté, Dijon, France
3. Service de Génétique, CHU de Rouen, Rouen, France
4. Service de Gynécologie et Maternité, Centre Hospitalier Eure Seine Evreux, Evreux, France
5. Service d'anatomo-pathologie, CHU de Rouen, Rouen, France
6. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU de Dijon, Dijon, France

Mots clefs : SCYL2, arthrogrypose, agénésie du corps calleux, diagnostic prénatal, exome

Résumé :

SCYL2 is an evolutionary conserved pseudokinase that binds to clathrin and AP2 complex, a plasma membrane adaptator. Phosphorylating an AP2 subunit, it plays a role in regulating glutamatergic excitatory receptor endocytosis in the synapse. Avoiding the excitotoxicity phenomenon, *SCYL2* is important for neuronal survival in the developing brain. Targeted disruption of *Scyl2* in mice results in increased perinatal lethality, growth retardation and severe sensorimotor deficits (Gingras *et al.* 2015).

In humans, *SCYL2* bi-allelic nonsense and frameshift pathogenic variants were recently involved in arthrogryposis multiplex congenita 4, neurogenic, with agenesis of the corpus callosum (AMC4, OMIM : # 618766). Seidahmed *et al.* (2020) reported 8 individuals with AMC4 in 2 unrelated consanguineous families. Six of the 8 patients died in infancy or early childhood. Prenatal ultrasound included reduced fetal movements, polyhydramnios, clenched hands, fixed flexion of upper and lower limb joints, clubfeet, agenesis of the corpus callosum and dilated brain ventricles. At birth, the patients presented with arthrogryposis, microcephaly, facial dysmorphology, shortening of the femurs, fractures of the long bones. Most patients had seizures and peripheral neuropathy.

We describe here an additional case of a male foetus from unrelated parents with AMC4. Ultrasonography at 24 weeks of amenorrhea showed reduced fetal movements, corpus callosum agenesis, microretrognathia, clubfeet and clenched hands. No chromosomal abnormalities were detected by array CGH. Prenatal trio exome sequencing showed the foetus carried two compound heterozygous pathogenic variants in *SCYL2* NM_001317784.1:c.97delG p.Asp33Metfs* and c.176dup p.Glu60Glyfs*8. None of the variants are found in a homozygous state in the GnomAD database. Ultrasonographic signs in this foetus are compatible with the diagnosis of AMC4 confirming these variants are implicated in the phenotype. Our study reports the first case of AMC4 diagnosed in the prenatal period and gives additional support for the involvement of *SCYL2* in autosomal recessive arthrogryposis in humans.

x28266 : Vous avez dit synonyme ? Exemple du variant c.627C>T du gène TMC1

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Christel Vaché (1, 2), David Baux (1, 2), Julie Bianchi (1), Corinne Baudoin (1), Valérie Faugère (1), Christine Francannet (3), Michel Koenig (1), Vasiliki Kalatzis (2), Anne-Françoise Roux (1, 2)

1. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France
2. INM, Université de Montpellier, Inserm, Montpellier, France
3. Département de Génétique Médicale, Hôpital Estaing, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Mots clefs : reclassification, éléments régulateurs d'épissage, variant synonyme

Résumé :

L'épissage est un mécanisme dynamique complexe qui implique de multiples signaux d'épissage, introniques ou exoniques, présents au niveau des pré-ARNm ainsi que de nombreux facteurs trans régulateurs. Au niveau exonique, toute variation, quel que soit son effet prédit sur la protéine, peut potentiellement altérer ce mécanisme d'horlogerie. Parmi eux, les variants dits synonymes, localisés à distance des sites d'épissage, non prédits comme créateurs de sites d'épissage AG/GT, mais pouvant modifier des motifs cis régulateurs, ne sont pas encore suffisamment pris en compte dans le diagnostic moléculaire.

Nous présentons ici le variant c.627C > T ; p.(Leu209=) du gène *TMC1* en exemple d'une analyse moléculaire exhaustive d'un variant synonyme.

La variation c.627C > T, à l'état homozygote, a déjà été décrite dans la littérature internationale chez deux familles Iraniennes dans lesquelles ségrège une surdité non-syndromique récessive liée au gène *TMC1*. Dans ces publications, ce variant n'avait pas retenu l'attention des auteurs et la transversion c.-258A > C, en cis de cette altération, avait alors été considérée comme étant probablement pathogène avec effet fondateur. A ce stade d'étude, la substitution c.627C > T pouvait être considérée comme probablement bénigne selon les critères ACMG-AMP : PM2, BP4 et BP7.

Ayant identifié le même allèle complexe chez un de nos patients d'origine turque, présentant le même type de surdité, nous avons décidé d'approfondir l'analyse de ce variant c.627C > T. Des études *in silico* ont prédit une modification d'éléments régulateurs par le variant induisant un saut d'exon, ce qui a ensuite été validé par une analyse minigène. Nous avons également proposé une explication quant à la présence d'une thymine chez plusieurs orthologues qui semblait, a priori, être en désaccord avec un effet délétère de la variation car non conservé. En prenant en compte l'ensemble des données recueillies nous avons pu reclasser cette substitution comme étant une variation causale (classe V) modifiant des éléments régulateurs d'épissage selon les critères ACMG-AMP : PS3, PM2, PM7, PP3 et PP6.

Ce travail, qui aura inéluctablement un impact sur la prise en charge des patients, souligne l'importance de réaliser des analyses exhaustives pour tout type de variation.

x28269 : Les duplications 22q13.2 de novo incluant TCF20 sont associées à un trouble neurodéveloppemental syndromique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jonathan LEVY (1), Guillaume COGAN (2), Anna MARUANI (3), Arnaud MAILLARD (4), Celine DUPONT (4), Séverine DRUNAT (4), Myriam RACHID (4), Paola ATZORI (3), Richard DELORME (5), Sabatini JEYARAJAH (1), Bertrand ISIDOR (6), Olivier PICHON (6), Kamran MORADKHANI (6), Alain VERLOES (1), Anne-Claude TABET (1)

1. Département de Génétique, Hôpital Robert-Debré, PARIS, France
2. Département de Génétique, Hôpital Robert-Debré, AP-HP, France
3. Département de pédopsychiatrie, Hôpital Robert-Debré, Paris, France
4. Département de Génétique, Hôpital Robert-Debré, Paris, France
5. Département de pédopsychiatrie, Hôpital Robert-Debré, PARIS, France
6. Département de Génétique, CHU de Nantes , Nantes, France

Mots clefs : TCF20, microduplication 22q13.2, trouble neurodéveloppemental, déficience intellectuelle, trouble du comportement

Résumé :

Le gène *TCF20* (Transcriptor co-activator factor 20) code un facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'expression des gènes. Des variants ou des délétions incluant *TCF20* ont été identifiés chez des patients présentant une déficience intellectuelle syndromique (OMIM : 618430). Le phénotype inclut un retard de développement, une hypotonie, un retard moteur, une dysmorphie faciale, un trouble du spectre autistique, des anomalies neurocomportementales, des troubles neurologiques avec ataxie, épilepsie, troubles du mouvement, malformations cérébrales et d'autres anomalies congénitales variées.

Les variants décrits sont pour la plupart des variants perte de fonction, survenus *de novo*. Les anomalies de structure impliquant *TCF20* sont rares et les duplications du gène n'ont jamais été rapportées à ce jour, bien que suspectées d'être impliquées dans un trouble neurodéveloppemental.

Nous rapportons trois patients non apparentées présentant un trouble neurodéveloppemental associé à une duplication 22q13.2 *de novo* incluant *TCF20*. Cette observation permet de suggérer l'existence d'un nouveau syndrome microduplicationnel 22q13.2 responsable d'un trouble neurodéveloppemental syndromique.

x28271 : Des variants du gène de la transthyrétine miment le tableau biologique d'une résistance aux hormones thyroïdiennes.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Xavier Dieu (1), Matthieu Denis (2), Alice Leplat (2), Floris Chabrun (2), Nathalie Bouzamondo (1, 3), Claire Briet (4, 3), Frederic Illouz (4, 3), Valérie Moal (1, 3), Florence Boux de Casson (1, 3), Natasha Bouhours-Nouet (5, 3), Pascal Reynier (1), Regis Coutant (5, 3), Patrice Rodien (4, 3), Delphine Mirebeau-Prunier (1, 3)

1. Laboratoire Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Angers, Angers, France
2. Biochimie et biologie Moléculaire, CHU Angers, Angers, France
3. Centre de référence des maladies rares de la thyroïde et des récepteurs hormonaux, CHU Angers, Angers, France
4. Service d'Endocrinologie Diabétologie Nutrition, CHU Angers, Angers, France
5. Service d'Endocrinologie et diabétologie Pédiatrique, CHU Angers, Angers, France

Mots clefs : Résistance aux hormones thyroïdiennes, transthyrétine, amyloïdose, interférence analytique

Résumé :

Introduction : Entre 15 et 20% de la thyroxine circulante (T4L) est transportée par la transthyrétine codée par le gène *TTR*. Certains variants interfèrent avec les immunodosages des HT. Cette interférence analytique mime le tableau biologique (TSH normale, T4L augmentée) retrouvé dans les résistances aux hormones thyroïdiennes (RHT).

Patients et méthodes : Depuis 2016, 302 cas index ont été adressés au centre de référence des maladies rares de la thyroïde et des récepteurs hormonaux du CHU d'Angers pour suspicion de RHT. Les données clinico-biologiques ont été collectées et nous avons réalisé le séquençage d'un panel de gènes impliqués dans les syndromes de sensibilité diminuée aux HT ainsi que celui du gène *TTR* (NM_000371.3).

Résultats : Sur ces 302 patients nous avons retrouvé chez 26 (8,6%) patients un variant du gène *TTR*.

La majorité des patients (21 patients, 7%) avait un variant non amyloïdogène connu pour interférer avec les immunodosages (variant c.416C > T, p.(Thr139Met)).

Chez les 5 autres patients:

- 2 patients avaient le variant c.206C > T, p.(Thr69Ile), variant amyloïdogène connu sans description concernant l'impact sur le dosage des HT.
- 3 patients avaient le variant c.424G > A, p.(Val142Ile), présent à une fréquence élevée (1,6%) en population d'origine africaine et afro-américaine, responsable d'un sur-risque de cardiopathie et pouvant potentiellement altérer les dosages d'HT.

Discussion : Un variant du gène *TTR* doit faire partie des causes à éliminer devant une suspicion de RHT afin d'éviter les errances diagnostiques et les traitements inadaptés. Il peut aussi permettre la découverte d'une amylose héréditaire chez les patients.

x28272 : Prenatal clinical and cytogenetic characterization of small Supernumerary Marker Chromosomes (sSMC): challenges and genetic counseling

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Wafa Slimani (1, 2), Saousen Meddeb (3), Anouar Chaieb (4), Ali Saad (5, 6), Soumaya Mougou-Zerelli (6, 5)

1. Unité de service commun de recherche en génétique, Faculté de médecine de Sousse, Sousse, Tunisie
2. Laboratoire de Cytogénétique, Génétique Moléculaire et Biologie de la Reproduction Humaines, CHU Farhat Hached de Sousse , sousse, Tunisie
3. Service de Gynécologie Obstétrique, CHU Farhat Hached de Sousse , sousse, Tunisie
4. Unité de Médecine de la Reproduction, CHU Farhat Hached de Sousse , Sousse, Tunisie
5. Laboratoire de Cytogénétique, Génétique Moléculaire et Biologie de la Reproduction Humaines, CHU Farhat Hached de Sousse , Sousse, Tunisie
6. Unité de Médecine de la Reproduction, Faculté de médecine de Sousse, Sousse, Tunisie

Mots clefs : sSMC, Karyotype, FISH, mosaicism, trisomy rescue, genetic counseling

Résumé :

Background: Small Supernumerary marker chromosome (sSMC) are found in 0.044% of live births and are seven times more frequent in cases of intellectual disability. Their prenatal prevalence is 0.075%. This frequency appears to be reduced because nearly half of the pregnancies with sSMC are interrupted. Diagnosis of sSMC is always challenging especially when detected prenatally.

Objective: The aim of this study was to characterize nine prenatally detected sSMC detected from 5000 cases referred to our department for prenatal diagnosis and to offer a genetic counseling to the parents.

Methods: Amniocentesis, R-Banding karyotype and Fluorescent in *Situ* Hybridization (FISH) were performed in eight patients referred to our department at 17-18 weeks of gestation for advanced maternal age and/or a history of trisomy 21 or abnormalities in ultrasound evaluation.

Results: Amniocentesis showed a small sSMC present homogeneously for 5 patients, mosaic and de novo in four. FISH was performed on amniotic cells using specific probes for chromosome 15, 22, 20, X,Y, 13, 21 and 18. The sSMC was found to be a derivative from chromosome 20 in two fetuses, 2 derivatives from heterochromatic regions of chromosomes 13/21 and two derivatives from chromosome 22. Follow-up has been proposed and postnatal Karyotypes were performed in 3 patients. Der 13/21 were inherited from a healthy mother. Interestingly, for the derivative 22, postnatal karyotypes on both lymphocytes and fibroblasts were normal. Likewise, karyotype on lymphocytes was normal for der 13/21 and the derivative 20.

Conclusion: Genetic counseling was given to parents who decided to continue the pregnancy, which had normal outcome in all cases except the last case. Discordant results from amniocentesis and postnatal karyotypes suggest the existence of confined placental mosaicism and trisomy rescue. Our study confirms that amniotic fluid cells alone are not sufficient to predict mosaic sSMC's outcome for genetic counselling.

x28274 : DEFIDIAG tient ses promesses : caractérisation d'un variant intronique profond dans le gène DDX3X identifié dans le cadre du projet DEFIDIAG

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Caroline Guegan (1), Pascale Saugier-veber (2, 3), Kevin Cassinari (4, 2), Nathalie Le Meur (3, 2), François Lecoquierre (3, 2), Nathalie Drouot (3), Aude Charollais (5, 2), Stéphane Marret (5, 2), Gaël Nicolas (2, 6), Pascal Chambon (3, 2), Bénédicte Gérard (7, 8), Alban Simon (8), Hélène Dollfus (7, 8), pilote groupe du projet pilote DEFIDIAG (9), Alice Goldenberg (3, 2)

1. Service de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement, FHU G4 Génomique, , CHU de Rouen, Rouen, France
2. Inserm UMR 1245, UNIROUEN, Normandie Univ, FHU G4 Génomique, , Inserm, Université de Rouen , Rouen, France
3. Département de Génétique, et centre de référence anomalies du développement, CHU de Rouen, FHU G4 Génomique, , CHU de Rouen, Rouen, France
4. Inserm UMR 1245, UNIROUEN, Normandie Univ, FHU G4 Génomique, , CHU de Rouen, Rouen, France
5. Service de Pédiatrie néonatale et réanimation, CHU de Rouen, Rouen, France
6. Département de Génétique, et centre de référence anomalies du développement, CHU de Rouen, FHU G4 Génomique, , Inserm, Université de Rouen , Rouen, France
7. Service de Génétique, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France
8. Coordination DEFIDIAG, Inserm, Strasbourg, France
9. Coordination, Inserm, Paris, France

Mots clefs : DEFIDIAG, séquençage de génome, RNASeq, variation intronique profonde, DDX3X, déficience intellectuelle

Résumé :

Les variants du gène *DDX3X* rendent compte de 1 à 3% des déficiences intellectuelles (DI) chez les filles, suggérant que *DDX3X* constitue un gène majeur de DI. La protéine DDX3X a la propriété de se fixer à l'ARN et joue un rôle dans la régulation de la traduction. Par ailleurs, DDX3X est un composant des granules ribonucléoprotéiques, impliqués notamment dans le transport neuronal. A ce jour, plus de 110 variants ont été rapportés, tous localisés dans les régions exoniques ou introniques flanquantes. Nous rapportons l'observation d'une fillette de 5 ans présentant un trouble du neurodéveloppement chez qui le séquençage de génome, réalisé dans le cadre du projet DEFIDIAG, a conduit à l'identification d'un variant intronique profond pathogène dans le gène *DDX3X*. L'enfant est née au terme d'une grossesse et un accouchement normaux. À l'âge de 6 mois apparaissent des troubles du sommeil, des colères avec autoagressivité. L'évolution montre des troubles comportementaux, un retard global des coordinations motrices et un retard massif du langage. La croissance est normale. A 4 ans, à la première consultation en CHU, conjointe neuropédiatrie-génétique, on constate une hypotonie, des caractéristiques comportementales (stéréotypies, colères, contact difficile) et un trouble du développement intellectuel. Elle a 3 taches cutanées. Sa dysmorphie est caractérisée par un nez retroussé, un philtrum bombant, des doigts longs et fins. L'examen clinique est normal par ailleurs. L'IRM et l'EEG sont normaux. L'étude de l'inactivation de l'*X* montre un biais (89%-11%). L'ensemble de ces éléments est compatible avec le phénotype associé aux variants de *DDX3X*. Le bilan de base a consisté en un bilan métabolique, une recherche de syndrome de *X* fragile et une CGH array. Le séquençage de génome en trio a mis en évidence un variant dans l'intron 4 du gène *DDX3X*, en position +331 du site donneur d'épissage, survenu *de novo*, absent des bases de données en population générale. Confirmant les prédictions bioinformatiques, le RNASeq réalisé sur le sang a montré que le variant créait un site accepteur d'épissage, à l'origine d'un néo-exon de 99 pb comprenant un codon stop, confirmé par étude ciblée. La diminution du compte de lectures du RNASeq chez la patiente comparativement à 2 témoins filles a objectivé le mécanisme de *Nonsense Mediated mRNA Decay* pour ce transcrit. Ainsi, l'analyse du transcriptome complet a permis de confirmer la pathogénicité de ce variant. Le délai entre la première consultation en CHU et la conclusion du dossier par le RNASeq a été de 12 mois seulement, respectant les recommandations du Plan National Maladies Rares 3. Cette observation démontre l'intérêt majeur de la consultation initiale conjointe de neuropédiatrie-génétique et de l'utilisation du séquençage de génome en première intention pour lutter contre errance diagnostique. Il s'agit, à notre connaissance, du premier variant intronique profond du gène *DDX3X*.

x28279 : Défis diagnostiques et conseil génétique dans les génodermatoses : Expérience de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Dhekra Ismail (1, 2), Ahlem Achour (1, 2), Olfa Messaoud (3), Cyrine Adhoum (1, 2), Imen Chelly (4, 2), Rania Sakka (5), Meriem Jones (6), Anissa Zaouak (7), Mourad Mokni (8), Souha Gannouni (9), Faouzi Maazoul (1), Ines Ouertani (1, 2), Lilia Kraoua (1, 2), Rym Meddeb (1, 2), Neila Belguith (1), Sonia Abdelhak (3), Ridha Mrad (1, 2), Madiha Trabelsi (1, 2)

1. Service des Maladies Congénitales et Héréditaires, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Humaine (LR99ES10), Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie
3. Laboratoire de Génomique Biomédicale et Oncogénétique (LR16IPT05), Institut Pasteur de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie
4. Service de Pédiatrie, Hôpital Universitaire Habib Bougatfa, Bizerte, Tunisie
5. Service de Médecine Néonatale, Hôpital Universitaire Fattouma Bourguiba de Monastir, Monastir, Tunisie
6. Service de Dermatologie, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie
7. Service de Dermatologie, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie
8. Service de Dermatologie, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie
9. Service de Pédiatrie, Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis, Tunis, Tunisie

Mots clefs : génodermatose, Xeroderma Pigmentosum, ichtyose congénitale, épidermolyse bulleuse, séquençage Sanger, séquençage d'ADN à haut débit, conseil génétique

Résumé :

Introduction

Les génodermatoses constituent un groupe hétérogène de maladies dermatologiques héréditaires et rares qui posent un problème de diagnostic moléculaire devant leur grande hétérogénéité clinique et génétique.

Le Xeroderma Pigmentosum (XP), l'épidermolyse bulleuse héréditaire (EBH) et l'ichtyose congénitale (IC) sont des génodermatoses qui mettent en jeu le pronostic vital et fonctionnel des patients d'où l'importance d'un diagnostic précoce et d'un conseil génétique adéquat.

Le but de ce travail est d'exposer l'expérience de notre service dans le diagnostic moléculaire de ces trois génodermatoses.

Patients et méthodes

Nous avons colligé 80 sujets, appartenant à 76 familles non apparentées, adressés au Service des Maladies Congénitales et Héréditaires de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis pour XP, EBH ou IC sur une période de 11 ans allant de 2010 à 2021.

Le diagnostic moléculaire a été réalisé par séquençage Sanger des gènes *XPA* et *XPC* pour le XP et des gènes *TGM1*, *ABHD5*, *ALDH3A2* et *ICHTHYIN* pour les IC. Nous avons complété par un séquençage à haut débit avec analyse d'exome chez une patiente présentant une EBH et un patient ayant une IC.

Résultats

Parmi les 80 patients étudiés, 40 ont consulté pour XP, 29 pour IC et 11 pour EBH.

Pour le XP, l'étude moléculaire a été réalisée chez 28 patients confirmant le diagnostic chez 26. Parmi les patients confirmés, les 15 patients XPC avaient la mutation récurrente c.1643_1644del du gène *XPC*, 10 patients XPA avaient la mutation c.682C > T au niveau du gène *XPA* et un patient avait la mutation c.331G > A du même gène. L'étude moléculaire réalisée chez sept patients

parmi les 29 présentant une IC a montré une mutation à l'état homozygote au niveau du gène *TGM1* (3/7) (c.910A > T et c.788G > A), *ALDH3A2* (3/7) (c.551C > G) et *ABHD5* (1/7) (c.774G > A).

Pour les EBH, une seule patiente a été étudiée. Le résultat est en cours.

Au total, 41,3% (33/80) des patients suivis ont été confirmés sur le plan moléculaire. Un conseil génétique a été prodigué aux 33 familles et un dépistage des hétérozygotes a été réalisé chez 19 apparentés. 25 diagnostics prénataux ont été réalisés et ont révélé sept fœtus atteints. Une interruption médicale de la grossesse a été faite dans six cas.

Conclusions

L'étude moléculaire par séquençage Sanger nous a permis de confirmer le diagnostic chez 65% des patients présentant un XP contre 20% uniquement dans les EBH et IC qui sont beaucoup plus hétérogènes sur le plan génétique. L'étude d'un panel de gènes par séquençage à haut débit, technique non encore disponible dans notre pays, nous permettrait d'augmenter le nombre de cas confirmés et de réduire l'errance diagnostique.

Pièce jointe : Abstract Génodermatoses Assises final.docx

x28280 : Une méthode d'identitovigilance simple et rapide appliquée au NGS utilisant la technique D-ARMS

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lucie DONATY (1), Vanessa DEBANT (1), Muriel GIANZILY-BLAIZOT (1)

1. Département d'hématologie biologique, CHU de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : NGS, Identitovigilance, D-ARMS

Résumé :

Introduction

Lors de la réalisation d'un séquençage NGS (*next generation sequencing*), plusieurs patients sont analysés simultanément, pouvant conduire à des erreurs d'identité. L'identitovigilance est capitale compte tenu des conséquences possibles sur la personne testée et sa famille. Plusieurs techniques sont disponibles du re-séquençage ciblé de variants rares au génotypage d'un panel de SNPs (*single nucleotide variants*) prédéfini. Nous proposons une nouvelle technique rapide et peu onéreuse applicable aux panels NGS à façon.

Méthode

Le génotype de chaque patient obtenu par NGS pour un set de SNVs est comparé à celui obtenu par une amplification multiplex D-ARMS (Double *amplification-refractory mutation system*) révélée par analyse de fragments. La D-ARMS permet une amplification sélective des allèles grâce à l'utilisation de 3 amorces par variant : une sens et 2 anti sens, l'une étant spécifique de la séquence sauvage et l'autre de la séquence mutée, grâce à des mésappariements dans leurs séquences. L'ajout de 5 adénines à l'une des amorces anti-sens, génère des pics de tailles différentes entre les allèles sauvages ou mutés. Nous avons sélectionné, dans notre panel NGS, 6 SNVs sur des chromosomes différents, avec une fréquence allélique proche de 0.5 dans la population générale. Un test de genre sur le gène *SRY* a également été ajouté. Les résultats obtenus par NGS et D-ARMS à partir de deux dilutions d'ADN natif différentes, sont comparés grâce à un *script R*, qui vérifie dans un premier temps si deux patients ont des génotypes similaires dans la même série, et détermine ensuite si les génotypes obtenus par les 2 techniques sont identiques, permettant de confirmer l'identité de l'ensemble des patients.

Résultats-discussion. Nous avons validé cette approche sur 15 séries indépendantes. Les profils obtenus après migration sont reproductibles d'une série à une autre et concordant avec le génotypage NGS. Une seule série sur les 15 analysées comprenait deux patients identiques ayant nécessité un re-séquençage Sanger. En cas de plus grandes séries de patients, il est aisé d'augmenter le nombre de SNPs analysés. Notre approche présente plusieurs avantages. Réalisée en série dans la continuité du NGS, elle permet une meilleure gestion des dossiers et accélère le rendu de résultats. Une série D-ARMS, validation des résultats par le Script incluse, s'effectue en une demi-journée alors que la vérification par séquençage Sanger qui doit souvent être mise au point pour le variant pathogène, tout comme le génotypage par Snapshot® ont des délais supérieurs à 24 heures. Le coût est également réduit par l'utilisation de réactifs standards et d'une très faible quantité d'amorces par série.

Conclusion. La technique D-ARMS représente une alternative simple, rapide et robuste pour l'identitovigilance des séries de NGS permettant de réduire les délais de rendu des résultats, les coûts matériels et humains et pouvant être adaptable à tout panel à façon.

x28281 : Diagnostic échographique et moléculaire anténatal d'une craniosynostose bicoronale liée à un syndrome de Fontaine progéroïde par mutation de novo du gène SLC25A24

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Emmanuelle PANNIER (1), Nathalie ROUX (2), Vassilis TSATSARIS (1), Sarah GROTTTO (3), Clémence MOLAC (3), Roxana BORGHESE (2), Ferechte RAZAVI (2), Delphine MENZELLA (4), Gilles GRANGE (1), Florent THEBAULT (1), Céline BERNABE-DUPONT (1), Laurence LOHMANN (5), François GOFFINET (1), Tania ATTIE-BITACH (2)

1. Obstétrique, Maternité Port-Royal, Paris, France
2. Médecine Génomique des maladies rares, Necker Enfants Malades, Paris, France
3. Génétique clinique, Maternité Port-Royal, Paris, France
4. Obstétrique, Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France
5. Cytogénétique, Laboratoire CERBA, Saint-Ouen-l'Aumône, France

Mots clefs : Diagnostic anténatal, échographie 3D-4D, retard de croissance intra-utérin, dysmorphie faciale, craniosynostose bicoronale, syndrome de Fontaine progéroïde, pathologie mitochondriale, mutation du gène SLC25A24

Résumé :

Nous rapportons le cas d'une patiente de 30 ans, primigeste sans antécédent médical, référée dans notre CPDPN à 22 SA pour retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère. Le couple n'est pas consanguin et il n'y a pas d'antécédent familial de malformation congénitale. L'échographie du premier trimestre était normale. Une échographie précoce à 18 SA a été réalisée suite à un risque de trisomie 21 faible (1/10 000) mais un profil biochimique de marqueurs atypiques. L'échographie a révélé un RCIU inférieur au 3^{ème} percentile avec pyélectasie modérée et Doppler utérin normal. Le caryotype sur amniocytes était masculin normal. L'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) n'a pas montré de déséquilibre génomique. Les recherches virales étaient négatives dans le liquide amniotique (LA). Un contrôle échographique à 22 et 24 SA a confirmé le RCIU sévère, associé à une forme de crâne anormale avec bosses pariétales saillantes et brachycéphalie. Les reconstructions volumiques 3D-4D mode os ont révélé un élargissement de la fontanelle antérieure et de la suture métopique conduisant au diagnostic de craniosténose bicoronale. Le surfacage 3D a montré une dysmorphie faciale avec hypertélorisme, ensellure nasale marquée, hypoplasie des os propres du nez, turricéphalie, rétrognathisme sans fente palatine et oreilles petites, bas implantées. Il n'y avait pas de syndactylies mais une implantation haute des pouces. Un hypospade postérieur était associé. Le dosage du cholestérol était normal dans le LA. Devant la synostose bicoronale associée aux signes dysmorphiques avec ACPA normale, un séquençage d'exome (SE) en trio a été réalisé. L'analyse a révélé une mutation faux-sens hétérozygote *de novo* c.650G>A (p.Arg217His) sur le gène SLC25A24. Cette mutation est rapportée comme pathogène, cause du syndrome de Fontaine progéroïde (FPS, OMIM 612289). Un conseil génétique a été donné aux parents qui ont opté pour une interruption médicale de grossesse (IMG). L'IMG a eu lieu par voie basse à 28 SA + 5 jours avec naissance d'un fœtus masculin pesant 816 g. L'examen fœtopathologique a confirmé les anomalies échographiques, complétant la description du phénotype fœtal en lien avec le FPS.

Les anomalies des sutures crâniennes sont difficilement vues en prénatal. Les diagnostics plus souvent rapportés dans la littérature sont les syndromes d'Apert, Crouzon, Pfeiffer, Saethre-Chotzen et Muenke. Le FPS est une entité génétique rare et les cas rapportés dans la littérature sont postnataux. Nous décrivons ici le premier cas de FPS découvert en anténatal sur un RCIU sévère associé à une craniosténose bicoronale, des signes dysmorphiques et un hypospade.

Notre cas clinique illustre l'intérêt de l'échographie 3D-4D comme outil indispensable au diagnostic prénatal des craniosténoses et des dysmorphies faciales, et l'utilité du SE en l'absence de détection d'anomalie chromosomique. Le diagnostic prénatal permet d'éclairer les parents dans leur choix de poursuivre ou non la grossesse.

Pièce jointe : Abstract Assises de Génétique 2022.docx

x28283 : Apport diagnostique du séquençage d'adn à haut débit dans le syndrome de cornelia de lange

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Cyrine Adhoum (1, 2), Ikhlas Ben Ayed (3, 4), Ahlem Achour (1, 2), Neila Belguith (1), Faouzi Maazoul (1), Saber Masmoudi (4), Ridha M'rad (1, 2), Mediha Trabelsi (1, 2)

1. Service des Maladies Congénitales et Héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Humaine (LR99ES10), Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar , Tunis, Tunisie
3. Service de Génétique Médicale, Hôpital Hedi Chaker , Sfax, Tunisie
4. , Centre de Biotechnologie de Sfax, Sfax, Tunisie

Mots clefs : Séquençage d'ADN à haut débit, Syndrome de Cornelia de Lange, hétérogénéité, diagnostic différentiel

Résumé :

Introduction : Le syndrome de Cornelia de Lange (CdLS) est un syndrome malformatif associant une déficience intellectuelle, un retard de croissance à début intra-utérin et une dysmorphie faciale caractéristique. Il existe des formes cliniques typiques où le diagnostic est évident et d'autres moins typiques pouvant évoquer d'autres diagnostics différentiels.

Matériels et méthodes : Nous rapportons l'étude clinique et génétique d'une patiente adressée au service des maladies congénitales et héréditaires de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis présentant un tableau clinique évoquant le CdLS. Une étude moléculaire a été réalisée par séquençage d'ADN à haut débit (Panel : CdLS et CdLS-like).

Résultats : Il s'agit d'une fille actuellement âgée de 18 ans et demi issue d'un mariage non consanguin, sans antécédents familiaux particuliers, présentant une déficience intellectuelle. L'examen a révélé un retard de croissance post-natal harmonieux (un poids à -3 DS et une taille à -2,5 DS), une brachycéphalie avec microcéphalie à -3,5 DS, un cou court, une dysmorphie faciale évocatrice du CdLS et des anomalies mineures des extrémités. Les examens neurosensoriels ont montré une myopie et l'IRM cérébrale était normale.

Le CdLS a été évoqué avec un score clinique égal à 8 incluant 2 signes cardinaux ce qui indique la réalisation d'une étude moléculaire.

Un séquençage d'ADN à haut débit a été réalisé devant l'hétérogénéité génétique de ce syndrome et a révélé la mutation c.4218C > A (p.Tyr1406Ter) au niveau du gène *ANKRD11*, impliqué dans le KBGS.

Une réévaluation clinique a été faite montrant que notre patiente répond au score clinique du KBGS.

Conclusion : Certes, l'examen clinique constitue une étape clé dans le diagnostic des syndromes génétiques. Toutefois, notre observation souligne la place des nouvelles techniques de séquençage dans la confirmation diagnostique des syndromes hétérogènes sur le plan clinique et génétique comme le CdLS et ses apparentés.

Pièce jointe : Apport diagnostique du séquençage d'adn à haut débit dans le syndrome de cornelia de lange.docx

x28284 : Syndromes myélodysplasiques del(5q) : analyse de la délétion de gènes impliqués dans l'épissage des ARN pré-messagers.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Nathalie Douet-Guilbert (1, 2), Audrey Basinko (1, 2), Nadia Gueganic (1), Séverine Commet (1), Corinne Tous (2), Yan Jiang (3), Cédric Sanquer (2), Benoit Soubise (3), Christine Terré (4), Giulia Tueur (5), Frédéric Morel (1, 2), Marie-Bérengère TROADEC (6, 2)

1. , Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, Brest, France
2. , CHRU Brest, Service de génétique, laboratoire de génétique chromosomique, Brest, France, Brest, France
3. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, , Brest, France
4. , Laboratoire de cytogénétique onco-hématologique, Centre Hospitalier de Versailles, 78150, Le Chesnay, France, Versailles, France
5. , Laboratoire d'hématologie, secteur de cytogénétique, CHU Saint-Louis, Paris, Paris, France
6. , Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, F-29200 Brest, France, BREST, France

Mots clefs : myélodysplasie; FISH; épissage

Résumé :

Introduction

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies malignes du sujet âgé caractérisées par des cytopénies persistantes dues à une hématopoïèse clonale dérégulée. La délétion du bras long du chromosome 5 (del(5q)) est l'anomalie génétique la plus fréquente dans les SMD.

Les anomalies d'épissage des ARN pré-messagers sont des événements clés associés aux SMD, avec des mutations somatiques trouvées très fréquemment dans les composants du spliceosome (*SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2*...). D'une manière surprenante, dans les SMD del(5q), le taux de mutation de ces gènes de l'épissage est extrêmement faible par rapport aux SMD sans anomalie de la région 5q [Hosono N, et al. *Oncotarget*. 2017], ce qui suggère une haploinsuffisance possible pour d'autres gènes de l'épissage due à la délétion 5q. En effet, des gènes majeurs impliqués dans l'épissage sont présents dans la région communément délétée des SMD del(5q) et du syndrome 5q-, une sous-catégorie des SMD del(5q). Au moins trois gènes impliqués dans l'épissage des ARN pré-messagers sont portés par cette région 5q : *RBM27* (RNA Binding Motif Protein 27) en 5q32, *RBM22* (RNA Binding Motif Protein 22) en 5q33.1 et *SLU7* (SLU7 splicing factor homolog) en 5q33.3.

Objectif

L'objectif de ce travail est de caractériser la présence ou la perte des allèles de ces gènes impliqués dans l'épissage chez des patients présentant un SMD del(5q).

Matériels et méthodes

Nous avons travaillé à partir d'une cohorte multi-centrique de 69 patients SMD del(5q). La caractérisation cytogénétique a été réalisée par hybridation in situ fluorescente (FISH) à partir de sondes BAC pour ces trois gènes. Des sondes sub-télomériques ont été aussi utilisées. Une double lecture a été faite.

Résultats, discussion et conclusion

Quarante-deux patients présentent une délétion des gènes *RBM27* et *RBM22*, sans délétion de *SLU7*. Trois patients présentent la double délétion *RBM27* et *RBM22* avec un signal diminué sur *RBM22*. Vingt-et-un patients présentent la triple délétion *RBM27*, *RBM22* et *SLU7*. Nous identifions trois patients pour lesquels les allèles de *RBM22* et *SLU7* sont conservés. Trois patients présentent 2 clones avec des étendues de délétions 5q différentes.

Ces résultats ont aussi été analysés en fonction des anomalies chromosomiques additionnelles. Ainsi quasiment tous les patients portent la double délétion *RBM22* et *RBM27*. Ces résultats sont concordants avec la limite de la région commune délétée dans les syndromes 5q- et les SMD del(5q),

RBM22 et *RBM27* étant portés par cette région. De plus, environ un tiers des patients porte une délétion du 5q s'étendant jusqu'à *SLU7*.

Ce travail constitue une étape intermédiaire avant la détermination des caractéristiques cliniques et de l'impact pronostique associés à la déplétion de ces gènes dans les patients SMD del (5q) dans le cadre de l'étude SMD-RMB22 (#29BRC20.0029, clinical trial # NCT04701229). Le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique participe à ce travail.

Pièce jointe : Abstract Poster Assises de Genet-RBM22.docx

x28285 : Syndrome MED13L : apport de la base de données GenIDA pour poser les bases d'une prise en charge adaptée des patients

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Roseline Caumes (1), Jamal Ghoumid (1, 2), Pauline Burger (3), Françoise Ropert-Conquer (4), Jean-Louis Mandel (3), Thomas Smol (5, 2)

1. Clinique de Génétique, CHU Lille, Lille, France
2. EA7364 RADEME, Université de Lille, Lille, France
3. Dept of Neurogenetics and Translational Medicine, IGBMC, Strasbourg, France
4. , Association MED13L Syndrome, Nantes, France
5. Institut de génétique médicale, CHU Lille, Lille, France

Mots clefs : MED13L, genIDA, partage données, associations

Résumé :

Le syndrome MED13L, en lien avec des variations pathogènes hétérozygotes du gène *MED13L*, a été décrit chez plus de 80 patients de la littérature. Les descriptions ont permis de définir un phénotype spécifique chez des patients présentant une déficience intellectuelle modérée à sévère, une hypotonie et des traits particuliers du visage. Parallèlement, les familles de patients, dont l'association française « Syndrome MED13L », ont activement participé au développement de la plateforme GenIDA, avec 62 familles inscrites depuis septembre 2017 dont 46.8% de familles françaises.

Les données partagées par les familles concernant l'histoire naturelle du Syndrome MED13L et les particularités phénotypiques ont été extraites de la base GenIDA. Une confrontation normalisée avec les données de la littérature a permis d'identifier des traits phénotypiques rapportés par les parents.

38 questionnaires complets ont ainsi pu être analysés sur les 62 familles inscrites. Si un retard global des acquisitions est noté pour l'ensemble des patients, les familles remontent majoritairement un retard sévère du langage verbal, avec des possibilités de communication non-verbale et de compréhension par leurs enfants. Des modes de communications non-verbales par langage signé ou par pictogrammes ont été développés par 20 familles. Parmi les autres difficultés, nous avons pu noter 80% de troubles visuels et 50% d'infections ORL récurrentes. Les troubles de la marche, en lien avec un retard moteur mais également associés à des pieds bots ou métatarsus varus sont remontés chez 35% des patients et très peu décrit dans la littérature.

L'implication des familles dans GenIDA avec la description de leurs quotidiens du Syndrome MED13L nous a permis d'identifier des points de difficultés rencontrées par les patients et de guider la rédaction de recommandations pour leur prise en charge en complément des données de la littérature.

x28286 : Fœtus à hyper clarté nucale et ACPA normale : quelle prise en charge et quel pronostic? Résultats d'une enquête nationale sur les pratiques des CPDPN.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marine Legendre (1), Manon De Vriendt (2), Sophie Naudion (1), Perrine Pennamen (1), Loïc Sentilhes (2), Frédéric Coatleven (2), Caroline Rooryck (3)

1. Service de génétique médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

2. Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

3. Laboratoire MRGM, INSERM U1211, Service de génétique médicale, Université de Bordeaux; CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : hyperclarté nucale, rasopathies, CGH-array, ACPA, interruption médicale de grossesse, noonan

Résumé :

Lorsqu'une hyperclarté nucale fœtale > 3.5 mm est mise en évidence par échographie anténatale, un DPN invasif est systématiquement proposé aux femmes enceintes. Une FISH rapide, un caryotype, et une Analyse Chromosomique sur Puces à ADN (ACPA) sont alors réalisées sur les cellules trophoblastiques ou amniotiques afin de rechercher les aneuploïdies et les CNV pathogènes. En cas de normalité de ces examens, il persiste un risque d'anomalie de développement difficilement quantifiable et le conseil génétique reste délicat. Nous avons réalisé une enquête nationale auprès des CPDPN afin de recueillir leurs pratiques dans ces situations complexes. Nous exposons ici les résultats de cette enquête afin d'aider le praticien à préciser quelles informations apporter à la famille au 1^{er} trimestre, puis au 2^{ème} trimestre, quand et comment évoquer les RASopathies, et afin d'évaluer la place de l'exome anténatal sur cette indication, ainsi que le devenir de ces grossesses.

x28287 : Maladies génétiques et maintien dans l'emploi : autour de 3 cas - von Hippel-Lindau, myopathie et cancer colorectal

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sarah Rousseau (1), Véronique Baudot (1), Julie Tinat (2), Fleur Delva (3), Catherine Verdun-Esquer (3), Isabelle Baldi (4)

1. Santé au travail, PRISSM, Pau, France
2. Génétique, CHU Pellegrin, Bordeaux, France
3. Santé, travail, environnement, CHU Pellegrin, Bordeaux, France
4. Cancer et environnement, ISPED, Université Bordeaux 2, Bordeaux, France

Mots clefs : Maladies génétiques, santé au travail, expositions professionnelles, cancer

Résumé :

Les maladies chroniques évolutives touchent 20% de la population, dont 15% de travailleurs actifs. Les plus fréquentes sont les maladies cardiovasculaires, respiratoires, endocriniennes et les cancers. Ces pathologies sont d'origine environnementale et/ou génétique, avec des notions d'interactions gène-environnement émergentes.

Face à ces pathologies, les enjeux des Services de Prévention et Santé au Travail sont le maintien dans l'emploi et la prévention des expositions professionnelles aggravantes. Un quart des personnes atteintes d'une maladie chronique est en rupture socio-professionnelle dans les 2 ans, du fait de la symptomatologie de la maladie, du diagnostic tardif et de la prise en charge médicale. Pour les salariés en situation de reprise, un risque d'aggravation ou de récurrence de la maladie est également à prendre en compte lors d'expositions professionnelles à des agents cancérogènes pouvant interagir avec les facteurs génétiques prédisposant.

Nous présenterons 3 exemples rencontrés en Service de Santé au Travail, dont la maladie a été diagnostiquée ou a évolué entre Mai et Septembre 2021.

Le premier cas concerne un chef d'entreprise de 45 ans atteint de la maladie de von Hippel-Lindau, accompagné depuis 2004 par le Service de Santé au Travail. Plusieurs dossiers successifs de lourdeur du handicap ont permis le maintien dans l'emploi par des aménagements techniques et organisationnels de son temps de travail dans son métier hyper sollicitant du spectacle. L'aggravation récente de sa pathologie a nécessité une collaboration avec le pôle de génétique dans un objectif de prévention secondaire.

Le second cas est une assistante vétérinaire de 35 ans, présentant des myalgies diffuses et une asthénie évoquant une myopathie. Les postures et gestes contraignants de certaines tâches de travail ne lui ont pas permis de poursuivre son activité. Une réorientation professionnelle est en cours, en collaboration avec les organismes compétents, afin de permettre à la salariée de se projeter dans une dynamique de maintien dans l'emploi sur un autre poste pendant cette longue période d'arrêt maladie et d'errance diagnostique.

Le troisième cas est celui d'un agent de maintenance de 40 ans, atteint d'un cancer du rectum à composante familiale, diagnostiqué en Mars 2021. L'étude de poste a mis en évidence une exposition à des agents chimiques multiples et cancérogènes pour certains. L'enjeu de cette reprise a été la sensibilisation et la prévention collective et individuelle des expositions réelles afin d'éviter la récurrence de la maladie.

Ces exemples témoignent de la possibilité de maintenir les salariés atteints de maladies génétiques lourdes dans l'emploi, tout en préservant leur santé, grâce à une collaboration étroite entre les équipes de Santé au Travail, de Consultation de Pathologies Professionnelles et Environnementales, et les équipes de soins.

x28289 : Observatoire du diagnostic : mise à profit des nouvelles connaissances scientifiques et des progrès technologiques pour sortir de l'errance diagnostique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Céline Dampfhooffer (1), Laurent Demougeot (2), Estelle COLIN (3), Céline POIRSIER (4), Elise SCHAEFER (5), Juliette PIARD (6), Yline CAPRI (7), Sandra WHALEN (8), Andrée DELAHAYE-DURIEZ (9), Marie-Line LACKMY-PORT-LIS (10), Odile Boute (11), Florence JOBIC (12), Anne-Marie Guerrot (13), Aline VINCENT-DEVULDER (14), Elodie LACAZE (15), Sylvie Odent (16, 17), Sylvie JAILLARD (18), Mélanie FRADIN (18), Annick TOUTAIN (19), Dominique BONNEAU (20), Séverine AUDEBERT-BELLANGER (21), Radka STOEVA (22), Florence DEMURGER (23), Damien HAYE (24), Sabine SIGAUDY (25), Isabelle MAREY (26), Christine FRANCCANNET (27), Renaud Touraine (28), Maude Grelet (29), Didier Lacombe (30), Brigitte Gilbert-Dussardier (31), Olivier PATAT (32), Philippe Khau Van Kien (33), Helene CAVE (34), Valérie MALAN (35), Damien Sanlaville (36, 1), Martine DOCO-FENZY (4), Pascale Saugier-Verber (37), Amélie PITON (38), David Genevieve (39, 40), Laurence Faivre (41, 42)

1. Filière de santé AnDDI-Rares, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
2. Filière AnDDI-Rares, CHU de Dijon, Dijon, France
3. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) , CHU d'Angers, Angers, France
4. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Est , CHU de Reims, Reims, France
5. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Est , CHRU de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Est , CHU de Besançon, Besançon, France
7. , Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris, France
8. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , AP-HP Hôpital Armand Trousseau-Pitié Salpêtrière, Paris, France
9. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , AP-HP Hôpital Jean-Verdier, Bondy, France
10. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , CHU Guadeloupe, Pointe à Pitre, Guadeloupe
11. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Nord-Ouest, CHU de Lille, Lille, France
12. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Nord-Ouest, CHU d'Amiens, Amiens, France
13. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Nord-Ouest, CHU de Rouen, Rouen, France
14. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Nord-Ouest, CHU de Caen, Caen, France
15. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Nord-Ouest, GH du Havre, Le Havre, France
16. Centre de Référence des Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Service de génétique clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
17. Filière de santé AnDDI-Rares, CHU de Rennes, Rennes, France
18. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ouest , CHU de Rennes, Rennes, France
19. Centre de Référence Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs Région Ouest, CHU de Tours, Tours, France
20. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ouest , CHU d'Angers, Angers, France
21. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ouest , CHU de Brest, Brest, France
22. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ouest , CHU Le Mans, Le Mans, France
23. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ouest , CH Vannes, Vannes, France
24. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CHU de Lyon, Lyon, France
25. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CHU de Marseille, Marseille, France
26. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CHU de Grenoble, Grenoble, France
27. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
28. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CHU de St Etienne, Saint Etienne, France
29. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CH de Toulon,

Tpoulon, France

30. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Ouest Occitanie Réunion, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

31. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Ouest Occitanie Réunion, CHU de Poitiers, Poitiers, France

32. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Ouest Occitanie Réunion, CHU de Toulouse, Toulouse, France

33. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Ouest Occitanie Réunion, CHU de Nîmes, Nîmes, France

34. Département de génétique , Hôpital Robert Debré, Paris, France

35. Service d'Histologie - Embryologie - Cytogénétique , Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

36. Centre de Référence des Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Laboratoire de Cytogénétique Constitutionnelle, CBPE, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

37. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Rouen, Rouen, France

38. Laboratoire de diagnostic génétique, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France

39. Centre de Référence des Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Département de génétique médicale, CHRU de Montpellier, Montpellier, France

40. Filière de santé AnDDI-Rares, CHRU de Montpellier, Montpellier, France

41. Centre de Référence des Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Centre de Génétique, CHU de Dijon, Dijon, France

42. Filière de santé AnDDI-Rares, CHU de Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Observatoire du diagnostic, génome, impasse diagnostique

Résumé :

La lutte contre l'errance diagnostique est une priorité du PNMR3. Dans ce cadre la Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS) et la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) ont lancé un appel à lettre d'engagement pour la mise en place d'un observatoire du diagnostic, au sein des 23 filières de santé maladies rares (FSMR), et comprenant la constitution d'un registre national dynamique des personnes en impasse diagnostique en lien avec la BNDMR. La filière AnDDI-Rares couvre les anomalies du développement associées ou non à une déficience intellectuelle. L'importante file active de patients en impasse diagnostique au sein d'AnDDI-Rares rend illusoire de penser atteindre l'exhaustivité de la reprise des dossiers des patients en impasse de façon rétrospective. Ainsi la filière AnDDI-Rares initie un vaste projet rétrospectif et prospectif, divisé en 3 sous-études (WP), qui apportera des informations importantes sur l'apport des nouvelles technologies dans la démarche diagnostique des patients atteints d'anomalies du développement. Le WP 1 de l'observatoire du diagnostic est une étude rétrospective et prospective, pour évaluer l'évolution des situations d'errance et d'impasse diagnostique au sein de la filière, au regard de l'intégration des nouvelles technologies dans le soin. Elle consiste à comparer le taux de diagnostic en 2012 (sans accès au génome) et 10 ans plus tard avec l'accès au génome via les plateformes de séquençage du Plan France Médecine Génomique. Les patients sans diagnostic ayant consulté en 2012 pourront, le cas échéant, bénéficier de l'accès au génome. Les attentes vis-à-vis d'un diagnostic des patients vus en 2012 seront évaluées par un questionnaire. Le WP 2, réalisé en partenariat avec les laboratoires du réseau AChroPuce, comporte une réévaluation des variations du nombre de copies (CNV) de signification inconnue sporadique de plus de 1 Mb obtenues depuis le début des analyses en ACPA sur le territoire. Les patients restant sans diagnostic pourront bénéficier d'un accès au génome. Le WP 3, en partenariat avec l'ANPGM, vise à sortir de l'errance diagnostique, via le séquençage du génome et de l'ARN, les patients avec un diagnostic clinique certain mais dont les analyses génétiques sont revenues négatives. Cette grande étude va permettre de répondre à l'objectif de l'Observatoire du diagnostic. En effet ce projet va apporter une augmentation des connaissances sur la diffusion et l'intérêt du génome proposé en première intention dans le soin pour les patients atteints d'AD, permettre d'identifier de nouveaux diagnostics chez certains patients et évaluer leur compréhension et leurs attentes vis-à-vis d'un diagnostic. Respectivement, 1000, 250 et 30 patients seront inclus. 6 ARC sont recrutés pour suivre le projet au sein des CRMR/CCMR. Cette étude permettra d'évaluer la puissance diagnostique du génome pour les patients de la filière, ainsi que la compréhension et les attentes des patients vis-à-vis d'un diagnostic.

x28292 : Syndrome de DeSanto-Shinawi : description clinique et moléculaire de 7 nouveaux patients.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marlene Rio (1, 2), Clothilde Ormières (1), Anne Guimier (1, 2), Jeanne Amiel (1, 2), Séverine Drunat (3), Giulia Barcia (1, 2), Sophie Rondeau (1, 2), Céline Huber (2), valerie cormier-daïre (1, 2)

1. Médecine Génomique des Maladies Rares , Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP.CUP, Paris, France

2. INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Université Paris Descartes Sorbonne Paris Cité, Paris, France

3. service de génétique, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Mots clefs : déficience intellectuelle; dysmorphie; WAC;

Résumé :

Des variations pathogènes à l'état hétérozygote de survenue *de novo* dans le gène WAC (WW Domain-containing Adaptor with coiled-coil region, OMIM*615049) ont été identifiées comme cause du syndrome de DeSanto-Shinawi (OMIM*616708). Il s'agit d'une déficience intellectuelle syndromique rare caractérisée par un retard global de développement, une dysmorphie, des anomalies oculaires et gastro-intestinales, et des troubles du comportement. Depuis sa première description en 2015, une vingtaine de patients ont été rapportés dans la littérature internationale. Nous rapportons la caractérisation clinique et moléculaire de 7 patients non apparentés. 1 patient est porteur d'une délétion chromosomique *de novo* 10p11.23 de 60 Kb emportant le gène WAC. 6 patients ont une mutation hétérozygote *de novo* perte de fonction du gène WAC. Les données, obtenues par une analyse rétrospective des dossiers, permettent une description phénotypique fine et l'identification de signes non décrits. Tous les patients ont un trouble du neurodéveloppement : hypotonie (5/7), retard global de développement (7/7), déficience intellectuelle (3/7). Les troubles du comportement sont fréquents, avec un déficit de l'attention-hyperactivité chez 3 patients, une anxiété chez 5 patients, des troubles du sommeil chez 2 patients. La dysmorphie est constante (7/7), et semble reconnaissable, avec une racine du nez déprimée (6), pointe du nez bulbeuse (2), narines antéversées (2), fentes palpébrales courtes (7), yeux enfoncés (4), épicanthus (5), sourcils épais (4), synophris (5), philtrum court (3). 4 patients ont une hypertrichose, 1 patient a des indentations de l'oreille. Des anomalies oculaires sont présentes chez 3 patients. 3 patients ont un retard statural. Trouble de l'oralité, hypogammaglobulinémie, déficit en GH, anomalies rénales, cardiopathie ne sont présents que chez un seul patient. Ces observations élargissent le spectre phénotypique associé aux mutations du gène WAC, tout en soulignant la variabilité du profil neurocognitif.

x28295 : Analyse des variations du nombre de copies de l'ADN dans une cohorte de 47 fœtus et nouveau-nés atteints de hernie diaphragmatique congénitale

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marie Boisson (1), Anne-Gaëlle Cordier (2), Jelena Martinovic (3), Aline Receveur (1), Aurélie Mouka (1, 4), Romain Diot (1), Catherine Egoroff (3), Geoffroy Esnault (1), Loïc Drévilon (1), Alexandra Benachi (2, 4), Gérard Tachdjian (1, 4), Lucie Tosca (1, 4)

1. Service d'Histologie, Embryologie et Cytogénomique, AP-HP. Université Paris Saclay, Hôpital Antoine Béchère, Clamart, France
2. Service de Gynécologie Obstétrique, Centre de Référence Maladie Rare Hernie de Coupole Diaphragmatique, AP-HP. Université Paris Saclay, Hôpital Antoine Béchère, Clamart, France
3. Unité de Foetopathologie, AP-HP. Université Paris Saclay, hôpital Antoine Béchère, Clamart, France
4. Faculté de Médecine, Université Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France

Mots clefs : Hernie diaphragmatique, CGH-array, Diagnostic prénatal, Gènes candidats

Résumé :

La hernie diaphragmatique congénitale (HDC), caractérisée par une malformation du diaphragme et une hypoplasie pulmonaire, est une anomalie congénitale grave qui affecte environ 1 naissance vivante sur 4 000. Cependant, l'étiologie de la majorité des HDC reste incertaine. L'objectif de la présente étude était d'effectuer une analyse rétrospective des variations du nombre de copies (CNV) de l'ADN par hybridation génomique comparative sur puce à haute résolution dans une cohorte de fœtus et de nouveau-nés atteints, issus du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal de référence des hernies diaphragmatiques des Hôpitaux Paris Saclay.

Une cohorte de 47 fœtus ou nouveau-nés présentant une HDC isolée ou syndromique a été analysée par CGH-array (Agilent 180K). Un total de 481 CNV ont été identifiés avec une moyenne de 10,2 CNV par individu. Les variations ont été interprétées comme bénigne, probablement bénigne, de signification inconnue (VOUS), probablement pathogène et pathogène, selon les critères en vigueur. La performance diagnostique a été évaluée à 31,9% (classes VOUS, probablement pathogènes et pathogènes). La cartographie précise des régions a permis l'identification de 11 gènes candidats : *COL25A1*, *DSEL*, *EYA1*, *FLNA*, *MECOM*, *NRXN1*, *RARB*, *SPATA13*, *TJP2*, *XIRP2* et *ZFPM2*. Ces gènes sont impliqués dans la myogenèse ou la somitogenèse au cours du développement embryonnaire, ou bien participent à des étapes de migration ou de contractilité cellulaires. Certains ont été décrits chez l'humain. Cette étude permet donc de contribuer à la compréhension des mécanismes génétiques avec de nouveaux gènes potentiellement liés au développement des HDC.

x28296 : Analyse des phénomènes de chromoanagenesis dans les spermatozoïdes humains : une étude pilote

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Bérénice Lecardonnel (1), Jacques Puechberty (2), Anne Girardet (3), Aurore Perrin (4), Vincent Gatinois (1), Anouck Schneider (1), Frédéric Morel (4), Franck Pellestor (1)

1. Génétique Chromosomique, CHU Montpellier, Montpellier, France
2. Département de Génétique, CHU Montpellier, Montpellier, France
3. Laboratoire de Génétique Moléculaire - Secteur Diagnostic Pré-implantatoire, CHU Montpellier, Montpellier, France
4. Service de Génétique Médicale et de Biologie de la Reproduction, CHU Brest, Brest, France

Mots clefs : chromoanagenesis, chromothripsis, remaniements chromosomiques, spermatozoïdes, apoptose, instabilité génomique

Résumé :

Au cours de la dernière décennie, les projets de séquençage massif du génome dans divers cancers ainsi que chez les patients atteints de maladies congénitales ont conduit à l'identification de nouveaux types de réarrangements chromosomiques complexes et massifs survenant lors d'événements cellulaires chaotiques uniques. Ces phénomènes catastrophiques ont été appelés Chromothripsis et Chromoanasythesis, et sont désormais regroupés sous le terme générique de Chromoanagenesis.

Alors que le chromothripsis se caractérise par la pulvérisation d'un fragment de chromosome suivi du réassemblage aléatoire des fragments, le chromoanasythesis résulte d'altérations en série de la réplication de l'ADN le long de chromosomes. Les 2 phénomènes aboutissent à la constitution de chromosomes fortement remaniés.

Des études génétiques et des modèles expérimentaux ont montré que le chromothripsis et le chromoanasythesis résultaient de l'effet combiné des erreurs de ségrégation des chromosomes, de l'instabilité chromosomique générée et du stress réplicatif. Divers mécanismes de formation ont été identifiés et reproduits expérimentalement, dont la séquestration de chromosomes dans des micronoyaux, la condensation prématurée des chromosomes, la formation de ponts chromatiniens ou encore l'apoptose abortive. Tous ces phénomènes peuvent se produire au cours de la formation des spermatozoïdes humains. En particulier, l'apoptose abortive est un mécanisme décrit au cours de la spermatogenèse humaine et qui peut se traduire par des phénomènes de fragmentation de l'ADN, quantifiables dans des échantillons de spermes.

Compte tenu de l'origine paternelle avérée de la majorité des cas de chromothripsis et de chromoanasythesis constitutionnels, le but de ce travail a été de mettre au point une procédure permettant de rechercher et d'analyser la présence de chromothripsis et /ou de chromoanasythesis, directement dans des échantillons de spermatozoïdes humains présentant des taux élevés de fragmentation de l'ADN.

Après avoir trié les spermatozoïdes en fonction de leur degré de fragmentation, des analyses génétiques de pools de 5 spermatozoïdes ont été réalisées par la technique Nanopore de séquençage long-fragment sur MinION. Il s'agit de la première étude de ces phénomènes réalisée sur des gamètes humains. Elle contribue à mettre en évidence les liens existants entre l'instabilité génomique, les anomalies chromosomiques et les phénomènes de chaos génomique à l'origine de chromoanagenesis.

Pièce jointe : Abstract Assises Génétique 2022 - Rennes - Lecardonnel et al.docx

x28297 : Assistant de prescription, une nouvelle fonction dédiée à la médecine génomique en France, retour d'une première année d'expérience

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Léa Gaudillat (1), Marion Robert (1), Léa Patay (1), Caroline Sawka (1), Amandine Baurand (1), Chloé Trouve (2), Christelle Cabrol (2), Camille Saldana (3), Claire Paris (4), Séverine Le Roux (5), Sophie Nambot (6), Aurore Garde (7), Julian Delanne (7), Juliette Piard (2), Elise Boucher (2), Alice Goldenberg (8), Claude Houdayer (3), Patrick Edery (9), Brigitte Chabrol (5), Christel Thauvin-Robinet (10), Laurence Faivre (10)

1. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Est, CHU Dijon, Dijon, France
2. Centre de Génétique Humaine, Université de Franche-Comté, CHU Besancon, Besancon, France
3. Medical Genetics Department, Hôpital Charles Nicolle, CHU Rouen, Rouen, France
4. Genetics Department, Hospices Civiles de Lyon, Lyon, France
5. Service de Neurologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants, CHU la Timone, Marseille, France
6. Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, CHU Dijon, Dijon, France
7. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs et FHU TRANSLAD, CHU Dijon, Dijon, France
8. Service de Génétique, CHU de Rouen et Centre Normand de Génomique Médicale et Médecine Personnalisée, Rouen, France
9. Département de Génétique, Hospices Civiles de Lyon, Lyon, France
10. Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est, CHU Dijon, Dijon, France

Mots clefs : PFMG2025, PNMR3, Assistant de prescription, AURAGEN, SeqOIA, STHD

Résumé :

Le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) a pour but de rendre accessible les nouvelles technologies de séquençage à très haut débit à tous, de façon équitable sur l'ensemble du territoire français, métropolitain et outre-mer. Devant une telle ambition, une structuration et une organisation solide ont été mises en place, avec la création de deux premiers laboratoires de séquençage à très haut débit (AURAGEN et SeqOIA), la priorisation de 61 préindications validées par la HAS couvrant les différents domaines des maladies rares, de l'oncogénétique et de la cancérologie, et le déploiement de parcours de soins spécifiques pour chacune des préindications. Ces parcours de soins se décomposent en plusieurs étapes : consultation médicale, réunion de concertation pluridisciplinaire afin d'évaluer la pertinence d'une analyse STHD (RCP d'amont), prescription connectée par des outils dédiés (SPICE et HYGEN), STHD, réunion d'interprétation clinico-biologique, RCP d'aval et compte-rendu transmis au prescripteur. La mise en place de ces nouveaux parcours de soins dédiés au PFMG2025 a bousculé les organisations préexistantes, nécessitant un certain apprentissage, la maîtrise de ces différents outils et l'accompagnement des prescripteurs. Ainsi, en 2020, le PNMR3 a financé 24 postes d'assistant de prescription sur l'ensemble du territoire français, métropolitain et outre-mer, afin de faciliter la prescription des analyses de STHD pour les pré-indications maladies rares du PFMG2025 et d'assister le clinicien prescripteur dans la gestion de RCP dédiées. Ils peuvent ainsi coordonner les demandes d'analyses génétiques, soumettre des dossiers patients aux RCP locales, régionales, ou nationales, enregistrer les dossiers patients dans les outils d'e-prescription, organiser les prélèvements du patient et de sa famille, s'assurer de la conformité des dossiers, vérifier la réception des résultats par les cliniciens prescripteurs. Ils accompagnent le médecin et l'équipe médicale à chaque étape du parcours de soins.

Au 1er septembre 2021, 17 des 24 assistants de prescription ont été recrutés et exercent dans une trentaine de CHU/CH. Ils peuvent avoir une formation initiale de conseillers en génétique, assistant de recherche clinique, technicien d'études cliniques, infirmières. Cinq des 17 assistants de prescription ont été recrutés en 2020.

Nous présenterons les retours d'expérience de ces 5 assistants de prescription après une année d'exercice : l'hétérogénéité de leurs fonctions selon le service d'affiliation et l'organisation locale préexistante, les différentes actions d'accompagnement des équipes médicales pour la mise en place opérationnelle de ces nouveaux parcours de soins et la réalité de terrain pour un assistant de prescription. Dresser ce bilan nous paraît particulièrement essentiel afin d'adapter les pratiques aux nouvelles demandes d'évolution de la fonction d'assistant de prescription au sein du PFMG2025, notamment vers le cancer et l'oncogénétique.

Pièce jointe : Abstract_Assistant de prescription, une nouvelle fonction dédiée à la médecine génomique _Léa Gaudillat.pdf

x28298 : Genotype-mitral valve phenotype correlations in Marfan syndrome with FBN1 pathogenic variants

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Clémence Delhomme (1, 2), Olivier Milleron (1, 2), Florence Arnoult (1), Gabriel Delorme (1), Ludivine Eliahou (1, 2), Sabrina Jadoui (1), Nadia Ould Ouali (1), Fabrice Extramiana (2, 3), Pauline Arnaud (1, 4), Nadine Hanna (1, 4), Catherine Boileau (1, 4), Guillaume Jondeau (1, 2)

1. Centre National de Référence pour le Syndrome de Marfan et les Syndromes Apparentés, VASCERN HTAD European Reference Centre, Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France
2. Cardiologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France
3. Université de Paris, LVTS, INSERM U1148, Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France
4. Génétique, Hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France

Mots clefs : Marfan syndrome, genotype-phenotype correlations, mitral valve prolapse

Résumé :

Introduction : Marfan syndrome (MFS) is a connective tissue disorder mainly involving the *FBN1* gene. Mitral valve prolapse (MVP) is frequent in MFS and is associated with adverse outcomes and risk of sudden death, possibly arrhythmogenic. Mitral annular disjunction (MAD) is a separation between the atrial wall-mitral valve junction and the left ventricular attachment. Recently, several studies have showed an association between MAD, arrhythmic events and MVP. We recently reported genotype-phenotype correlations in a large MFS population with a difference of survival according to the impact on the cysteine content of fibrillin-1. Indeed, cysteine is the main component of fibrillins, implicated in disulfide bonds, playing a major role in fibrillin structure and function. Here we report the genotype-phenotype correlations in a subgroup with comprehensive mitral valve evaluation in MFS population.

Methods : We included MFS patients with *FBN1* pathogenic variant, older than 14 yo without thoracic surgery seen in the French reference center. Using standardised transthoracic echocardiography, we evaluated mitral valve : presence of MVP defined by a mitral leaflet displacement ≥ 2 mm in systole into the left atrium, beyond the mitral annular plane; mitral billowing as mitral leaflet displacement in systole into the left atrium; presence of MAD. We sought correlations between genotype and mitral valve features, according to the presence of premature termination codon (PTC) variants or in-frame variants (IFV). IFV were divided according to the impact on the cysteine content of fibrillin-1.

Results : A total of 241 MFS patients were included. 95 (39.4%) had PTC variants and 146 patients (60.6%) had IFV. Among patients with IFV, 26 had missense variants that substitute for a cysteine (+Cys), 46 had missense variants that substitute a cysteine for another amino acid (-Cys) and 74 had IFV not modifying the cysteine content of the fibrilline (noCys).

Overall, billowing or MVP was observed in 54% and MAD in 22.1%, with a prevalence similar in patients with PTC or IFV.

However, among patients with IFV, patients with (-Cys) variants had significantly more billowing or MVP compared to patients with (noCys) variants and patients with (+Cys) variants (71.7% vs 53.2% vs 44.4% respectively; $p=0.04$). Prevalence of MAD was also more important in patients with (-Cys) variants than patients with (noCys) variants and patients with (+Cys) variants (32.6% vs 18.6% vs 7.4% respectively; $p=0.04$).

Conclusion : In this MFS population, mitral valve features are related to the type of variants. In-frame (-Cys) variants were associated with a higher prevalence of billowing/MVP and MAD, which have been associated with sudden death. These data should be confirmed in a prospective study with a larger population.

Pièce jointe : abstract assises VF.docx

x28299 : Corrélation phénotype-génotype d'une duplication 6p12.3p11.1 proximale, en mosaïque, chez un nouveau-né.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Aline RECEVEUR (1), Cécile GODOT (2), Athanasia STOUPA (2), Jacques BELTRAND (3), Jean-Baptiste ARNOUX (3), Chloé PUISNEY-DAKHLI (1), Gérard TACHDJIAN (1), Sandra BERODY (4), Nelly ACHOUR-FRYDMAN (1)

1. Histologie, Embryologie, Cytogénomique, Antoine Béclère, Clamart, France
2. Endocrinologie, Diabétologie et Gynécologie pédiatrique, Necker Enfants Malades, PARIS, France
3. Centre de références des Maladies Héréditaires du Métabolisme, Necker Enfants Malades, PARIS, France
4. Médecine Néonatale, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes, France

Mots clefs : Duplication 6p, troubles de l'insulino sécrétion, TFAP2B, gain de fonction

Résumé :

Les duplications sont des anomalies chromosomiques de structure pouvant être en tandem ou inversées. Elles se traduisent par une hyper-expression génique dont les conséquences sont variables. Les duplications proximales du bras court du chromosome 6 sont des anomalies chromosomiques rares. Elles sont les plus souvent liées à des petits marqueurs chromosomiques surnuméraires, souvent à type d'anneaux, à des inversions d'origine parentale à transmission déséquilibrée, ou sont *de novo*.

Nous rapportons le cas d'un nouveau-né dont le développement *in utero* a été marqué par un retard de croissance et qui a présenté à la naissance : une dysmorphie cranio faciale associant une macroglossie, un visage rond, une ensellure nasale marquée, des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors; une hypotonie, des troubles de la succion, une cholestase et des troubles de l'insulino-sécrétion.

L'analyse par CGH-array, a mis en évidence une duplication intercalaire, hétérozygote, en mosaïque, de 10,6Mb, du bras court d'un chromosome 6, en 6p12.3p11.1 (coordonnées génomiques: 47999459-58686125). La vérification du résultat de CGH-array par une technique de FISH a montré que la duplication est *in situ* et en tandem. L'étude de l'hérédité a permis de préciser le caractère *de novo* de cette anomalie.

La formule est la suivante : arr[GRCh37] 6p12.3p11.2(47999459_58686125)x3 [0.7]

Cette région comporte 11 gènes OMIM morbides dont 6 peuvent être impliqués dans le phénotype du nouveau-né :

- *TFAP2B* appartient à la famille des facteurs de transcription, les mutations de ce gène sont responsables du syndrome de Char associant une dysmorphie faciale à la persistance du canal artériel et à des anomalies des mains ; par ailleurs, il s'agit également d'un gène candidat pour le diabète néonatal ;
- *IL17A* et *IL17F* appartiennent à la famille des cytokines, ils ont une implication dans la thrombose, l'inflammation et la résorption osseuse et cartilagineuse;
- *TRAM2* (code pour une protéine membranaire) et *BMP5* (famille des gènes *BMP*) : leur gain est responsable d'épilepsie généralisée idiopathique;
- *DST* (la dystonine) est un gène candidat pour les neuropathies périphériques et les troubles neurodéveloppementaux.

Une étude moléculaire à partir d'un panel NGS du diabète néonatal incluant 20 gènes a été réalisée et s'est avérée normale ; aucun des gènes analysés n'était inclus dans la duplication.

La duplication 6p12.3p11.1 comporte des gènes impliqués dans le développement de nombreux organes. Les gains de fonction qui en découlent sont en corrélation les anomalies du développement observées chez ce nouveau-né. Des cas rapportés dans la littérature présentent ces malformations en association avec ce variant, cependant, il est souvent de plus grande taille et résulte de mécanismes chromosomiques variés (marqueur surnuméraire, inversion, translocation).

x28302 : HINT1 : vers de nouveaux horizons.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Victor MOREL (1), Emmanuelle CAMPANA SALORT (2), Florence ESSELIN (3), Ulrike WALTHER-LOUVIER (4), Giorgia QUERIN (5), Philippe LATOUR (6), Tanya STOJKOVIC (7), Nicolas LEVY (1, 8), Valérie DELAGUE (8), Shahram ATTARIAN (9), Nathalie BONELLO-PALOT (1, 8)

1. Génétique Médicale, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France
2. Centre de référence des maladies neuromusculaires et de la SLA, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France
3. Centre de référence des maladies neuromusculaires, CHU Gui de Chauliac, Montpellier, France
4. Centre de référence des maladies neuromusculaires, CHU Montpellier, Montpellier, France
5. Service de Neuromyologie, APHP, Paris, France
6. Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est, CHU de Lyon, GH Est, Bron, France
7. Centre de référence des maladies neuromusculaires, APHP, Paris, France
8. Marseille Medical Genetics, Faculté de Médecine de la Timone, Marseille, France
9. Centre de référence des maladies neuromusculaires, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Mots clefs : Maladie de Charcot-Marie-Tooth, HINT1, France, Neuropathie périphérique, Déficience intellectuelle

Résumé :

Contexte : La neuropathie axonale autosomique récessive avec neuromyotonie (ARAN-NM OMIM : 137200) est causée par des mutations du gène *HINT1* induisant une perte de fonction de la protéine Histidine Triad Nucleotide Binding Protein 1. A ce jour, 80 patients ARAN-NM ont été rapportés dans la littérature. La maladie est particulièrement présente en Europe Centrale et du Sud-Est, en Turquie et en Russie en raison de la fréquence élevée des variants fondateurs c.110G>C (p.Arg37Pro) et c.334C>A (p.His112Asn).

Objectif de l'étude : Nous décrivons notre cohorte française de patients atteints d'ARAN-NM et discutons l'association de troubles intellectuels liés ou non à la présence de mutations dans *HINT1*.

Résultats : Nous rapportons dans notre étude 6 patients français atteints d'ARAN-NM associée à des variants homozygotes de *HINT1*. Trois patients sont porteurs de la mutation c.110G>C (p.Arg37Pro), deux de la mutation c.334C>A (p.His112Asn) à l'état homozygote. Le patient 6 est d'origine algérienne, porteur d'une nouvelle mutation homozygote : c.310G>C (p.Gly104Arg). 2 de nos patients présentent une déficience intellectuelle sans anomalie identifiée pour cette pathologie.

Conclusion : Cette étude élargit le spectre génotypique et la distribution géographique des ARAN-NM associées à *HINT1*. En effet, nous décrivons un patient algérien porteur d'une nouvelle mutation. La présence des troubles neuropsychiatriques pourraient faire partie intégrante du tableau clinique de cette maladie.

Pièce jointe : Abstract.pdf

x28303 : Séquençage Whole Genome et diagnostic de patients monoalléliques *DFNB1*

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anaïs LE NABEC (1), Mégane Collobert (2), Cédric LE MARECHAL (1, 3), Rémi MARIANOWSKI (4), Claude FEREC (5, 3), Stéphanie MOISAN (5, 3)

1. Génétique constitutionnelle, Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, brest, France
2. Génétique constitutionnelle , Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, brest, France
3. , Laboratoire de Génétique Moléculaire et d'Histocompatibilité, CHRU de Brest,, Brest, France
4. Service ORL et Chirurgie Cervicofaciale du CHRU, CHRU BREST, brest, France
5. Génétique constitutionnelle, Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, Brest, France

Mots clefs : WGS; *DFNB1*; monoallélique; non-codant; surdité

Résumé :

La surdité est la pathologie sensorielle la plus commune, avec une à deux naissance pour 100. Dans les pays industrialisés, ces surdités sont dans 80% des cas d'origines génétiques. Parmi les surdités génétiques non-syndromiques, la surdité *DFNB1*, forme majoritaire, est caractérisée par une perte auditive congénitale, de type prélingual, bilatéral, sévère à profonde. Le gène *GJB2* (*Gap Junction Beta 2*) est principalement mis en cause avec une fréquence de 20 à 40 % en fonction des populations. De plus, sept larges délétions du locus *DFNB1* sont décrites, délébant totalement ou partiellement le gène *GJB2*.

Le Laboratoire de Génétique Moléculaire du CHRU de Brest diagnostique ~80 patients sourds chaque année dont environ ~20% sont porteurs *DFNB1* bialléliques. Cependant plusieurs génotypes de patients *DFNB1* monoalléliques restent incomplets.

Face à ces impasses, un séquençage du génome entier a été réalisé pour 10 patients *DFNB1* monoalléliques porteurs d'une mutation rare. Ainsi, le WGS a permis de redresser plusieurs génotypes et d'identifier une mutation rare non-codante dans le promoteur *GJB2* ayant un impact sur la régulation du gène *GJB2*.

Ce travail est soutenu par La Fondation pour l'Audition, la Région Bretagne et l'Association Gaétan Saleün.

x28305 : Feedback of extended panel sequencing in 1530 patients referred for suspicion of hereditary predisposition to adult cancers**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Mathias CAVAILLE (1, 2), Nancy UHRHAMMER (1, 2), Maud PRIVAT (1, 2), Flora PONELLE-CHACHUAT (1, 2), Mathilde GAY-BELLILE (1, 2), Mathis LEPAGE (1), Sandrine VIALA (1), Yannick BIDEY (1, 2), Yves-Jean BIGNON (1, 2)

1. Département d'Oncogénétique, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

2. Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques UMR1240, Université Clermont Auvergne, INSERM, Clermont-Ferrand, France

Mots clefs : HBOC; HNPCC; double mutation; incidental findings; ATM; panel sequencing; predisposition to cancer

Résumé :

High-throughput sequencing analysis represented both a medical diagnosis and a technological revolution. Gene panel analysis is now routinely performed in the exploration of hereditary predisposition to cancer, which is becoming increasingly heterogeneous, both clinically and molecularly. We present 1530 patients with suspicion of hereditary predisposition to cancer, for which two types of analyses were performed: a) oriented according to the clinical presentation ($n = 417$), or b) extended to genes involved in hereditary predisposition to adult cancer ($n = 1113$). Extended panel analysis had a higher detection rate compared to oriented analysis in hereditary predisposition to breast / ovarian cancer ($P < .001$) and in digestive cancers ($P < .094$) (respectively 15% vs 5% and 19.3%, vs 12.5%). This higher detection is explained by the inclusion of moderate penetrance genes, as well as the identification of incident mutations and double mutations. Our study underscores the utility of proposing extended gene panel analysis to patients with suspicion of hereditary predisposition to adult cancer.

x28306 : Isodisomie segmentaire uniparentale du bras court du chromosome 16 à l'origine d'un hydrops fœtal

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Lucie Tosca (1, 2), Minh-Tuan Huynh (3), Emeline Maisonneuve-Guyonnaud (4), Chloé Puisney-Dakhli (1), Gérard Tachdjian (1, 2), Dima Jouni (1), Aline Receveur (1), Laurent Kiger (5), Corinne Guitton (6), Quentin Neven (7), Véronique Picard (8), Thierry Leblanc (7), Serge Pissard (9)

1. Service d'Histologie, Embryologie et Cytogénomique, AP-HP. Université Paris Saclay, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France
2. Faculté de Médecine, Université Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France
3. Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire, Reims, France
4. Service de Médecine fœtale, APHP. Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
5. INSERM IMRB U955EQ2, Institut Mondor de recherche biologique, Créteil, France
6. Département d'hématologie pédiatrique, Centre de référence pour la Drépanocytose, la Thalassémie et autres maladies constitutionnelles du globule rouge, AP-HP. Université Paris Saclay, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France
7. Service d'Immuno-hématologie pédiatrique, APHP. Nord-Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris, France
8. Département d'Hématologie, Centre de Référence des Maladies Constitutionnelles du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse, AP-HP. Université Paris Saclay, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France
9. Département de Génétique IMRB U955EQ2, AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil, France

Mots clefs : Isodisomie uniparentale, hydrops fœtal, CGH-array, MLPA

Résumé :

Les alpha-thalassémies (AT) font partie des étiologies d'hydrops fœtal et se traduisent par une anémie anténatale sévère se démasquant vers la 20^{ème} semaine de gestation par un hyper débit vasculaire et une anasarque fœtale. Elles évoluent spontanément vers le décès *in utero* sauf si une prise en charge transfusionnelle est débutée dès la période *in utero*, permettant la prolongation de la grossesse, et poursuivie après la naissance. Dans la majorité des cas, un trait AT consistant en une délétion étendue d'un bras court du chromosome 16 supprimant les deux gènes adultes (alpha 2 et alpha 1) est hérité de chacun des parents. Nous décrivons une famille d'origine maghrébine non apparentée, prise en charge pour un hydrops fœtal dans laquelle un seul des parents est porteur d'une AT. Une approche diagnostique basée sur la MLPA montre que, sur un prélèvement anténatal, l'enfant est porteur d'une délétion homozygote de type -(α)20.5. La mère est porteuse à l'état hétérozygote et le père normal. Une approche par CGH-array haute-résolution (1M), confirme la présence de la délétion homozygote chez l'enfant et permet de préciser ses bornes. Une étude de ségrégation élimine l'hypothèse d'une incohérence familiale et l'utilisation de sondes microsatellites montre une isodisomie partielle du bras court du chromosome 16, d'origine maternelle. Le chromosome paternel n'est mis en représentation qu'après le marqueur D16S3075 (16p13.13).

Le mécanisme de ce type de remaniement complexe est probablement liée à une erreur mitotique lors de la division cellulaire post-zygotique ou de la recombinaison mitotique post-zygotique conduisant à la formation de deux lignées cellulaires différentes : la première lignée cellulaire avec isodisomie uniparentale maternelle segmentaire présente dans les tissus fœtaux et la deuxième lignée cellulaire avec isodisomie uniparentale paternelle segmentaire présente dans les tissus extra-embryonnaires. Le risque de récurrence de l'anomalie est très proche de zéro et le conseil génétique est rassurant pour ce couple.

Mis à part des hémoglobines (Hb) embryonnaires résiduelles [Hb Portland 1/2 (z2/g2 ou b2) ou Gowers 1 (z2/e2)], en l'absence de gène α-actif, les seules hémoglobines produites sont : g4 (Hb Barts) ou b 4 (Hb H) dont l'affinité pour l'oxygène est très augmentée (p 50 < à 10 mm Hg) comme le montre la courbe d'affinité réalisée avec un prélèvement de sang fœtal du cas index. La fonction de transfert d'oxygène vers les tissus est très faible et l'enfant est anoxique alors que, paradoxalement, la PO2 et la saturation en O2 mesurée en oxymétrie pulsée est très bonne. La prise en charge est nécessairement transfusionnelle pour restaurer une oxygénation tissulaire en apportant de l'HbF fonctionnelle et le support transfusionnel peut

être aidé par le suivi de l'électrophorèse de l'Hb et la taux le taux d'EPO circulante. Le seul traitement à long terme est la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

x28307 : Sélection balancée des haplotypes V1/V2 de SIRPA : conséquences thérapeutiques

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Nicolas Vince (1), Fabienne Haspot (1), Stéphanie Le Bas-Bernardet (1), Nicolas Poirier (2), Pierre-Antoine Gourraud (1), Gilles Blancho (1, 3), Sophie Limou (1, 4)

1. Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie UMR 1064, INSERM, Université de Nantes, Nantes, France, Nantes, France
2. , OSE Immunotherapeutics, Nantes, France
3. Institut de transplantation urologie-néphrologie, CHU Nantes, Nantes, France, Nantes, France
4. Département informatique et mathématiques, Ecole Centrale de Nantes, Nantes, France

Mots clefs : SIRP, Sélection balancée, Tajima's D, Haplotypes, 1000 Genomes, Anticorps monoclonaux

Résumé :

Signal regulatory proteins (SIRPs) are a group of cell surface receptors involved in immune functions through immunoglobulin-like domains. Human SIRPs are composed of 5 different proteins (a, b1, b2, g, d), but only SIRP α was extensively studied so far. The SIRP α /CD47 ligand/receptor pair is under active therapeutic research to tame the "don't eat me" mechanism preventing CD47+ cell phagocytosis, with applications in transplantation (signal stimulation) or oncology and infectious diseases (signal blocking). Both therapeutic strategies may be sensitive to polymorphisms, as *SIRPA* is highly polymorphic with 2 main haplotypes described in humans, V1 and V2, translating to 2 different proteins (13 amino acids differences). Indeed, monoclonal antibodies may bind these haplotypes with different affinity. Our study aimed at characterizing the evolutionary history of the *SIRPA* polymorphisms.

We investigated the potential selection signature on the *SIRPA* V1/V2 polymorphisms using the 1000 Genomes project 30X dataset. We computed the fixation index (F_{ST} ; degree of differentiation between two populations), extended haplotype homozygosity (EHH; haplotype length which may detect recent selection event) and Tajima's D (neutrality test, positivity may reflect balancing selection).

We showed that the V1/V2 *SIRPA* haplotypes are present at high frequencies across all human populations with large disparities (V1 frequencies in 3 populations: 71% in African, 63% in European and 31% in East-Asian). However, these distribution differences did not translate into high F_{ST} (below 0.04). V1 and V2 haplotypes also showed similar length across populations, reflecting the absence of recent selection event. In all 3 tested populations, the highest Tajima's D score across the whole chromosome 20 was found within *SIRPA* (5.1 in African, 5.2 in European and 4.6 in East-Asian).

The combination of high Tajima's D and high frequencies in all 3 populations tested suggest that *SIRPA* V1/V2 haplotypes were, and might still be, under balancing selection. This means that, during the course of evolution, 2 SIRP α versions expressed in a given individual (i.e. V1/V2 heterozygous state) could have been important to prevent an inhibition of the immune response against infection. Differential distribution of *SIRPA* haplotypes V1/V2 frequencies across Human population may impact therapeutic successes (such as monoclonal antibodies) and individual *SIRPA* genotyping might be useful before selecting a treatment targeting SIRP α .

x28308 : Diagnostic moléculaire des néphropathies liées à MUC1 : L'analyse statistique des données de NGS permet d'identifier la mutation insC.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Olivier GRUNEWALD (1), Florentin BOURRE (2), Jean-Baptiste GIBIER (3), Martin FIGEAC (4), Fabrice BONTE (5), Isabelle FAJARDY (6), Francois GLOWACKI (7)

1. , CHU de Lille, Lille, France
2. Service de Néphrologie, CHU de Lille, Lille, France
3. Service d'Anatomo-Pathologie, CHU de Lille, Lille, France
4. UMS2014 / US41 - Plate-forme de Génomique Fonctionnelle et Structurale, Université de Lille, Lille, France
5. Service de Bio-informatique, CHU de Lille, Lille, France
6. Service des Marqueurs Prédictifs des Maladies Chroniques, CHU de Lille, Lille, France
7. UMR9020 CNRS - U1277 Inserm - Service de Néphrologie, CHU de Lille, Lille, France

Mots clefs : Néphropathies héréditaire, MUC1, Diagnostic moléculaire, NGS

Résumé :

Les Néphropathies Tubulo-Interstitielle Chroniques (NTIC) liées au gène *MUC1* sont un challenge du diagnostic moléculaire. Cette pathologie entraîne une détérioration progressive de la fonction rénale menant le plus souvent à l'insuffisance rénale terminale sur un mode de transmission autosomique dominant. La mutation la plus rapportée de *MUC1* est l'insertion d'une cytosine (insC) au sein d'une des répétitions d'un VNTR de 60 bases. Cette région répétée semble échapper aux techniques traditionnelles de séquençage à haut débit (NGS) et la recherche spécifique de l'insC fait appel à des techniques lourdes et coûteuses, difficiles à mettre en place en routine. Nous décrivons ici une approche bio-informatique et statistique des données de NGS permettant l'identification de l'insC ainsi que les résultats de cette approche dans notre cohorte.

Les patients ont bénéficié du séquençage NGS d'un panel de 87 gènes impliqués dans les néphropathies sur le séquenceur MiSeq d'Illumina dans le laboratoire de Génopathies du CHU de Lille. La préparation de la librairie était réalisée à l'aide des kits Haloplex de la société Agilent. Nous avons ensuite utilisé le script « Mutation Counter » afin de rechercher et compter les séquences sauvages et insC du VNTR dans les fichiers FASTQ issus du séquençage. Les patients d'une même série NGS étaient comparés les uns aux autres par un test de Fisher exact. Une présence significative de l'insC chez un patient ($p < 0.05$) était considérée comme positive.

522 patients ont été étudiés par notre panel NGS dont 61 présentant une NTIC. Mutation Counter a mis en évidence la mutation insC chez 10 patients (16% des NTIC). 11 de nos échantillons ainsi qu'un set de validation de 16 ADN fournis par nos collaborateurs du Wake Forest Hospital (Caroline du Nord, USA) ont été analysés en aveugle par notre technique et par la méthode de référence réalisée au BROAD Institute (Boston, USA), montrant une concordance de 100% entre ces deux méthodes.

Notre méthode permet d'identifier de façon fiable l'insC de *MUC1* et peut être utilisée pour le diagnostic. Le principal avantage de cette technique est qu'elle repose sur un traitement post-analytique des données de séquençage et ne nécessite pas d'analyse supplémentaire. Elle permet par ailleurs d'étudier en simultané *MUC1* et les autres gènes décrits dans les NTIC (*UMOD*, *REN* et *HNF1B*). Elle présente toutefois deux inconvénients majeurs : elle ne permet pas de mettre en évidence d'autres variations du VNTR de *MUC1* que l'insC et elle demande d'avoir une assez grande profondeur de lecture du VNTR pour que le comptage soit significatif. Nous avons identifié 10 patients atteints, ce qui en fait la première étiologie de NTIC dans notre cohorte. La prévalence de cette pathologie semble ainsi très sous-estimée par sa difficulté d'étude. S'agissant d'une pathologie grave et de transmission dominante, l'identification de l'insC est primordiale dans la prise en charge des NTIC familiales.

Pièce jointe : Abstract_MUC1_OG.docx

x28309 : Diagnostic moléculaire des néphropathies liées à MUC1 : L'analyse statistique des données de NGS permet d'identifier la mutation insC.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Olivier GRUNEWALD (1), Florentin BOURRE (2), Jean-Baptiste GIBIER (3), Martin FIGEAC (4), Fabrice BONTE (5), Isabelle FAJARDY (6), Francois GLOWACKI (7)

1. , CHU de Lille, Lille, France
2. Service de Néphrologie, CHU de Lille, Lille, France
3. Service d'Anatomo-Pathologie, CHU de Lille, Lille, France
4. UMS2014 / US41 - Plate-forme de Génomique Fonctionnelle et Structurale, Université de Lille, Lille, France
5. Service de Bio-informatique, CHU de Lille, Lille, France
6. Service des Marqueurs Prédictifs des Maladies Chroniques, CHU de Lille, Lille, France
7. UMR9020 CNRS - U1277 Inserm - Service de Néphrologie, CHU de Lille, Lille, France

Mots clefs : Néphropathies héréditaire, MUC1, Diagnostic moléculaire, NGS

Résumé :

Les Néphropathies Tubulo-Interstitielle Chroniques (NTIC) liées au gène *MUC1* sont un challenge du diagnostic moléculaire. Cette pathologie entraîne une détérioration progressive de la fonction rénale menant le plus souvent à l'insuffisance rénale terminale sur un mode de transmission autosomique dominant. La mutation la plus rapportée de *MUC1* est l'insertion d'une cytosine (insC) au sein d'une des répétitions d'un VNTR de 60 bases. Cette région répétée semble échapper aux techniques traditionnelles de séquençage à haut débit (NGS) et la recherche spécifique de l'insC fait appel à des techniques lourdes et coûteuses, difficiles à mettre en place en routine. Nous décrivons ici une approche bio-informatique et statistique des données de NGS permettant l'identification de l'insC ainsi que les résultats de cette approche dans notre cohorte.

Les patients ont bénéficié du séquençage NGS d'un panel de 87 gènes impliqués dans les néphropathies sur le séquenceur MiSeq d'Illumina dans le laboratoire de Génopathies du CHU de Lille. La préparation de la librairie était réalisée à l'aide des kits Haloplex de la société Agilent. Nous avons ensuite utilisé le script « Mutation Counter » afin de rechercher et compter les séquences sauvages et insC du VNTR dans les fichiers FASTQ issus du séquençage. Les patients d'une même série NGS étaient comparés les uns aux autres par un test de Fisher exact. Une présence significative de l'insC chez un patient ($p < 0.05$) était considérée comme positive.

522 patients ont été étudiés par notre panel NGS dont 61 présentant une NTIC. Mutation Counter a mis en évidence la mutation insC chez 10 patients (16% des NTIC). 11 de nos échantillons ainsi qu'un set de validation de 16 ADN fournis par nos collaborateurs du Wake Forest Hospital (Caroline du Nord, USA) ont été analysés en aveugle par notre technique et par la méthode de référence réalisée au BROAD Institute (Boston, USA), montrant une concordance de 100% entre ces deux méthodes.

Notre méthode permet d'identifier de façon fiable l'insC de *MUC1* et peut être utilisée pour le diagnostic. Le principal avantage de cette technique est qu'elle repose sur un traitement post-analytique des données de séquençage et ne nécessite pas d'analyse supplémentaire. Elle permet par ailleurs d'étudier en simultané *MUC1* et les autres gènes décrits dans les NTIC (*UMOD*, *REN* et *HNF1B*). Elle présente toutefois deux inconvénients majeurs : elle ne permet pas de mettre en évidence d'autres variations du VNTR de *MUC1* que l'insC et elle demande d'avoir une assez grande profondeur de lecture du VNTR pour que le comptage soit significatif. Nous avons identifié 10 patients atteints, ce qui en fait la première étiologie de NTIC dans notre cohorte. La prévalence de cette pathologie semble ainsi très sous-estimée par sa difficulté d'étude. S'agissant d'une pathologie grave et de transmission dominante, l'identification de l'insC est primordiale dans la prise en charge des NTIC familiales.

Pièce jointe : Abstract_MUC1_OG.docx

x28310 : Patience et persévérance, deux qualités indispensables dans le diagnostic moléculaire d'une maladie génétique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Laurence PACOT (1, 2), Valérie PELLETIER (3), Audrey COUSTIER (1), Alban LERMINE (4), Théodora MAILLARD (1), Nicolas VAUCOULEUR (1), Lucie ORHANT (1), Hélène DOLLFUS (3), Eric PASMANT (1, 2), Dominique VIDAUD (1, 2)

1. Service de médecine génomique des maladies de système et d'organe, APHP.Centre Université de Paris, Hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 Paris, PARIS, France
2. SeqOIA-Gen, LBMMS SeqOIA, 14 rue Maria Helena Viera de Silva, 75014 Paris, PARIS, France
3. Centre de Référence des Affections Rares en Génétique Ophtalmologiques, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Bâtiment du Centre de Recherche en Biomédecine Strasbourg, 1 rue Eugène Boeckel, 67000 Strasbourg, STRASBOURG, France
4. SeqOIA-IT, LBMMS SeqOIA, 33 Bd Picpus, 75012 Paris, PARIS, France

Mots clefs : Diagnostic moléculaire, Whole Genome Sequencing, Diagnostic prénatal non invasif, Neurofibromatose de type 1

Résumé :

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie rare de transmission autosomique dominante. Elle est causée par des mutations constitutionnelles hétérozygotes perte-de-fonction du gène suppresseur de tumeurs NF1.

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 30 ans, vu en consultation en 2016 dans le centre de référence CARGO à Strasbourg pour une suspicion de NF1 sporadique. Le patient présentait entre autres de nombreux neurofibromes répartis sur l'ensemble du corps ainsi que 8 taches café-au-lait infra-centrimétriques. La consultation est motivée par un projet parental.

Une analyse par NGS ciblé du gène NF1 a permis d'identifier un variant situé dans l'intron 40 (c.5943+65T>C, NM_000267.3). Ce variant n'était pas rapporté dans la base de données gnomADv2.1.1. Il était également identifié chez la mère asymptomatique du patient, ce qui était en faveur d'un caractère probablement bénin. En 2018, l'analyse du transcrit NF1 permettait d'aboutir à une conclusion identique car aucune anomalie d'épissage des introns 39 et 40 n'était mise en évidence. Des analyses complémentaires par MLPA, caryotype standard et ACPA (résolution 250kb) se révélaient négatives.

L'analyse par NGS ciblé de deux neurofibromes prélevés en juin 2017 retrouvait le variant constitutionnel c.5943+65T>C à l'état hétérozygote, associé à deux variants non-sens différents d'origine somatique: le variant c.2299G>T, p.Glu767* (VAF=19%) pour le premier neurofibrome et le variant c.5329C>T, p.Gln1777* (VAF=12%) pour le second. Le phénotype caractéristique du patient ainsi que l'identification de ces seconds hits tumoraux du gène NF1 au sein de deux neurofibromes, suggèrent l'existence d'une variation constitutionnelle pathogène du gène NF1 qui échappait à nos investigations.

Dans le cadre d'une RCP (filrière de santé maladie rare FIMARAD) du plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025), il a été proposé de poursuivre par une analyse du génome (WGS) en trio (plateforme SeqOIA). L'analyse des grands réarrangements a révélé la présence chez le cas index d'une délétion de novo en mosaïque (VAF#15%) d'une partie du promoteur, de l'exon 1 et du début de l'intron 1 du gène NF1. Les bornes de cette délétion étant parfaitement définies par l'approche WGS, nous avons mis au point le séquençage du fragment de jonction ainsi que sa détection par ddPCR afin de préciser la VAF. Le résultat a été rendu au patient en mars 2021. Une première grossesse est en cours chez sa compagne pour laquelle un DPN a été accepté par le CPDPN de Strasbourg. Le variant pathogène étant d'origine paternelle, un DPN non invasif par ddPCR a été réalisé et a montré l'absence de transmission du variant.

Cinq années se sont écoulées entre la première consultation du patient et la réalisation d'un DPN. Ce cas d'école montre bien que la persévérance et l'avènement permanent de nouvelles technologies en médecine génomique constituent deux éléments essentiels dans la pratique du diagnostic moléculaire des maladies génétiques.

x28311 : MAN2B1-À propos de trois patients atteints d'une forme hypomorphe d'alpha mannosidose**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

MORGANE POINTAUX (1), Mehdi BENKIRANE (2), Luke MANSARD (2), Lise LARRIEU (2), Mathilde RENAUD (3), Solène FRISMAND (4), Roseline FROISSART (5), Renaud TOURAINE (6), Anne-Françoise ROUX (2), Michel KOENIG (2)

1. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Montpellier, Montpellier cedex 5, France
2. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Montpellier, Montpellier, France
3. Génétique, CHU de Nancy, NANCY, France
4. Neurologie, CHU de Nancy, NANCY, France
5. Laboratoire de Maladies Hérititaires du Métabolisme, CHU de Lyon, LYON, France
6. Génétique, CHU Hôpital Nord Saint-Etienne, SAINT-ETIENNE, France

Mots clefs : Diagnostic moléculaire, Mannosidose, MAN2B1, Neurogénétique, Ataxie, Lysosome, NGS, Exome clinique**Résumé :**Intro/contexte :

Le gène *MAN2B1* code pour l'alpha-mannosidase, une enzyme lysosomale qui hydrolyse des résidus terminaux non réducteurs d'alpha-D-mannose dans les alpha-D-mannosides. Les mutations du gène *MAN2B1* sont responsables d'alpha-mannosidose, une maladie récessive de surcharge lysosomale caractérisée par une immunodéficience, une dysmorphie faciale, des anomalies squelettiques, une déficience auditive et intellectuelle, ainsi qu'une ataxie cérébelleuse plus tardive (Berg et al. 1999).

Méthode :

Dans le cadre d'un criblage génétique par séquençage d'exome, nous avons identifié des variants pathogènes chez 3 patients issus de deux familles distinctes. Les variants avec une fréquence allélique > 1.2% ont été exclus. L'analyse des CNV a été réalisée à l'aide de MobiCNV permettant la comparaison intra-run des ratios de couverture, exon par exon.

Résultats :

Famille A : Nous avons identifié 2 variants du gène *MAN2B1* chez un patient de 40 ans présentant une ataxie cérébelleuse lentement progressive, associée à une pancytopénie (Hb :4,04 g/dL, plaquettes : 56 G/L et GB :1,8 G/L), un déficit immunitaire et une splénomégalie, et ayant comme antécédents pédiatriques un retard psychomoteur (marche à 18 mois), un léger retard mental et une surdité. Le variant c.2437-2G > A, responsable de la destruction du site accepteur d'épissage de l'exon 21 était situé en *trans* d'un variant faux-sens p.Glu402Lys déjà décrit (Berg et al. 1999) et classé bénin car en *cis* d'une mutation d'épissage. Des études fonctionnelles in vitro réalisées par mutagenèse sur des cellules COS montraient que l'activité de l'enzyme mutante p.Glu402Lys représentait 30 à 40 % celle de l'enzyme sauvage, tandis qu'une absence d'activité a été observée pour la majorité des autres mutations testées. Ces résultats ont conduit les auteurs à classer le variant p.Glu402Lys comme probablement bénin (Hansen et al. 2004).

Famille B : Nous avons identifié une mutation faux-sens p.His901Arg en *trans* d'une délétion de 579 nt (c.2437-300_2716del) dans le gène *MAN2B1* chez 2 enfants (6 et 3 ans) issus d'une même fratrie et adressés pour surdité congénitale, retard psychomoteur et troubles de l'équilibre.

Les dosages biochimiques rétrospectifs de l'activité alpha-mannosidase leucocytaire chez nos 3 patients ont confirmé le diagnostic d'alpha-mannosidose devant une activité enzymatique quasi nulle (Famille A : 0.41 mkat/kg; Famille B : 0.20 mkat/kg; Normale :14-66 mkat/kg).

Discussion :

Nous présentons ici 3 patients atteints d'une forme modérée d'alpha-mannosidose. Nous confirmons la pathogénicité du variant p.Glu402Lys initialement reporté comme probablement bénin devant son faible impact sur l'activité enzymatique (Hansen et al. 2004). Devant l'atteinte clinique modérée des patients, nous avons été surpris par les résultats de dosage de l'activité enzymatique alpha-mannosidase quasi nulle. Ces deux cas permettent d'illustrer l'absence de corrélation clinico-moléculaire déjà connue (Borgwardt et al. 2015).

Pièce jointe : Abstract-MAN2B1.pdf

x28314 : Détection et impact des variants en mosaïque dans les anomalies du développement oculaire

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Bertrand Chesneau (1, 2), Véronique Ivashchenko (3), Christophe Habib (3), Frédéric Escudié (4), Godelieve Morel (5), Yline Capri (6), Patrick Calvas (3, 2), Nicolas Chassaing (3), Julie Plaisancié (2, 7)

1. Génétique Médicale, CHU Toulouse, Toulouse, France
2. Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO), CHU Toulouse, Toulouse, France
3. Service de Génétique Médicale, CHU Toulouse, Toulouse, France
4. Département d'anatomopathologie, Institut universitaire du cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse, France
5. Service de Génétique Médicale, CHU de Rennes, Rennes, France
6. Service de Génétique Médicale, Hôpital Robert Debré, A.P.H.P., Paris, France
7. INSERM U1214, ToNIC, Université Toulouse III, Toulouse, France

Mots clefs : Mosaïque, anomalies du développement oculaire, microphthalmie, aniridie, colobome, conseil génétique

Résumé :

Les anomalies du développement oculaire forment un spectre de pathologies de sévérité variable, souvent à l'origine d'un pronostic visuel sombre. Malgré le développement du NGS, qui permet l'analyse d'un grand nombre de gènes, la plupart des patients restent sans diagnostic moléculaire.

Afin de progresser chez ces patients sans cause génétique retrouvée, nous avons fait l'hypothèse d'un variant en mosaïque présent dans le sang et non détecté par les méthodes utilisées en routine. Nous avons ainsi repris les données de séquençage d'une série de 78 patients avec un diagnostic du spectre micro-anophtalmie et colobome (MAC), sans antécédents familiaux, précédemment analysés à l'aide d'un panel de 119 gènes d'anomalies du développement oculaire (profondeur moyenne : 716-X, couverture à 100X : 98.30%) grâce à un pipeline dédié, développé au laboratoire. Afin d'améliorer le conseil génétique dans ces familles, nous avons également essayé de voir si ce pipeline était capable de mettre en évidence des variants à l'état de mosaïque (somato-gonadique) chez les parents d'autres cas index chez qui un variant pathogène avait été précédemment identifié dans un gène du développement oculaire et considéré *de novo* après séquençage Sanger des deux parents. 78 parents ont bénéficié d'une analyse sur le panel 119 gènes réalisé à partir d'un prélèvement sanguin.

La réanalyse des patients atteints de MAC n'a retrouvé aucun variant pathogène présent en mosaïque dans le sang de ces patients. Ainsi, bien que l'hypothèse d'une mosaïque somatique confinée au tissu oculaire chez ces patients ne puisse être exclue, il est probable qu'il s'agisse d'un phénomène rare et que d'autres mécanismes (régions régulatrices, épigénétique...) soient à explorer chez ces patients sans diagnostic génétique. En revanche, la reséquençage de parents avec un enfant ayant un variant précédemment considéré *de novo* a montré 2 résultats intéressants : 1) la détection d'une mosaïque somato-gonadique (à 4% des cellules dans le sang) dans le gène *SOX2* chez une mère asymptomatique, 2) l'absence de détection d'un variant *PAX6* fortement suspect d'être présent à l'état de mosaïque (au moins germinale) chez le père asymptomatique de 2 enfants atteints d'aniridie (paternité confirmée). L'analyse d'autres tissus paternels (salive, urines) est en cours pour tenter de confirmer cette mosaïque au moins germinale.

En conclusion, notre travail montre en premier lieu la difficulté persistante d'améliorer le rendement diagnostique dans les anomalies du développement oculaire. D'autres mécanismes génétiques sont à envisager chez ces patients sans diagnostic. Par contre, il révèle la possibilité d'améliorer le conseil génétique dans ces familles par la recherche active de mosaïques somato-germinales chez les parents à partir de sang et probablement d'autres tissus facilement accessibles.

x28316 : Etude fonctionnelle d'un variant d'épissage dans le diagnostic de mucopolidose de type III γ.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Lucas Herissant (1), Marta Spodenkiewicz (1), Anita Riot (1), Emilie Landais (1), Caillaud Catherine (2), Garnotel Roselyne (3), Martine Doco-Fenzy (1, 4)

1. Génétique, CHU REIMS, Reims, France
2. Laboratoire de Biochimie, Métabolisme et Protéomique, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
3. Biochimie, CHU REIMS, Reims, France
4. SFR CAP SANTE EA 3801, UFR de Médecine, Reims, France

Mots clefs : épissage, mucopolidose, exome

Résumé :

Nous rapportons le cas d'un garçon de 11 ans qui présente un enraidissement progressif et des rétractions au niveau des 4 membres ainsi qu'un retard de croissance à -2DS. Il n'a pas eu de retard psychomoteur et suit une scolarité classique. Le tableau clinique de l'enfant était évocateur d'une pathologie métabolique à expression osseuse.

L'analyse de l'exome en trio pour ce patient a permis d'identifier des variants d'intérêts dans le gène *GNPTG* (NM_032520) connu pour la mucopolidose de type III γ (OMIM : 252605 - ORPHA:423470), pathologie à transmission autosomique récessive dont l'incidence est estimée à 10 cas pour 1 million. *GNPTG* code pour les sous-unités gamma de l'enzyme lysosomale N-acétylglucosamine-1-phosphotransférase. Ainsi pour notre patient, deux variants ont été identifiés à l'état hétérozygote, l'un hérité de la mère et l'autre hérité du père. Le variant c.470dup hérité du père est classé pathogène - classe 5. Le second variant d'intérêt c.233+2dup est hérité de la mère et affecte le site donneur d'épissage de l'exon 4. L'effet sur l'épissage n'étant pas clair, la classification de ce variant restait compliqué. Nous avons donc décidé de réaliser l'étude fonctionnelle pour ce variant d'épissage. A l'aide de PCR à partir de l'ADNc et de séquençage Sanger, nous avons pu déterminer que ce variant induit un saut de l'exon 4 et par conséquent un décalage du cadre de lecture permettant sa classification en classe 5 - pathogène.

En conclusion, le séquençage de l'exome a permis d'identifier les variants pathogènes et de définir la pathologie. L'étude fonctionnelle d'épissage a facilité la classification du variant d'épissage. Ces données ont été confirmées par des analyses biochimiques qui confortent le statut pathogène de ces variants hétérozygotes composites.

Pièce jointe : GNPTG-v3.docx

x28319 : Prévalence des variants pathogènes constitutionnels parmi une cohorte de 358 patients atteints de cancers multiples adressés en consultation oncogénétique**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Mathis Lepage (1), Nancy Uhrhammer (1, 2), Maud Privat (1, 2), Yannick Bidet (1, 2), Sandrine Viala (1, 2), Flora Ponelle (1, 2), Mathilde Gay-Bellile (1, 2), Yves-Jean Bignon (1, 2), Mathias Cavaillé (1, 2)

1. Département d'oncogénétique, Centre Jean Perrin, Clermont Ferrand, France

2. INSERM, U1240 Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques, Université Clermont Auvergne, Clermont Ferrand, France

Mots clefs : cancers multiples primaires, prédisposition héréditaire au cancer, analyse génétique constitutionnelle, HBOC, syndrome de Lynch**Résumé :****Introduction:**

Multiple primary malignancies (MPM) refer to two or more primary malignant tumors in the same patient. MPM are frequent: 18.4% of incident cancers represent a second order or a higher primary cancer and can result from various causes, including hereditary cancer predisposition. In order to assess the value of genetic testing for patients with multiple cancers, studies are needed to accurately determine the prevalence of pathogenic variants for these patients.

Methods:

All patients were seen in our oncogenetics consultation. We compared clinical features and detection rates of pathogenic or probably pathogenic variants in a panel of up to 49 cancer predisposition genes in patients with ≥ 2 primary cancers ($n = 348$) versus a single primary cancer ($n = 1422$). For ten additional cases, a pathogenic variant had previously been identified in their family.

Results:

For the 358 patients with MPM, 72 % had two primary malignancies, 22 % had three, and 5 % had four or more. For the patients with two primary cancers ($n = 257$), the most common cancer pairs were bilateral breast (23 %), breast-ovary (17 %), breast-colorectal (7 %) and breast-endometrium (5 %). A pathogenic or likely pathogenic variant was diagnosed in 29.3 % of patients with MPM, concerning 21 genes : *BRCA1* ($n = 28$), *BRCA2* ($n = 22$), *MSH2* ($n = 11$), *ATM* ($n = 8$), *MLH1* ($n = 7$), *MSH6* ($n = 6$), *TP53* ($n = 4$), *CHEK2* ($n = 4$), *PALB2* ($n = 3$), *APC* ($n = 2$), *MEN1* ($n = 2$), *RAD51C* ($n = 2$), *NBN* ($n = 1$), *EPCAM* ($n = 1$), *PMS2* ($n = 1$), *RB1* ($n = 1$), *PTEN* ($n = 1$), *CYLD1* ($n = 1$), *NF1* ($n = 1$), *RAD51D* ($n = 1$), and *CDKN2A* ($n = 1$). MPM index cases were more likely to carry a deleterious mutation than cases with a single cancer (27.3 % vs 11.39 %, $p < 0.001$). Pathogenic variants were found more frequently in patients with a suggestive family history (34.2 % vs 20.1 %, $p < 0.05$), with a younger age of cancer diagnosis related to the suspected syndrome (32.7 % vs 22 %, $p = 0.049$). Even without suggestive familial history, MPM patients were statistically different from the single-cancer population (20.1 % vs 11.39 %, $p = 0.008$). For the 208 index patients with ≥ 2 cancers pertaining to the same predisposition syndrome (HBOC, HNPCC...), the detection rate increased significantly to 36% (vs

14.3% for MPM patients with unrelated cancers ($n = 140$), $p < 0.001$). Conversely, the detection rate for patients with unrelated cancers was not statistically different from the single-cancer population (14.3% to 11.39%, $p = 0.318$)

Conclusion:

Patients referred for oncogenetic testing with MPM are more likely to carry pathogenic variants in cancer predisposition genes than patients with a single primary cancer ($p < 0.05$), especially if the cancers are related to the same predisposition syndrome. If the cancers are unrelated, no statistical difference in comparison to the single-cancer population was observed. For these latter patients, we recommend using the specific criteria of each tumour to propose appropriate genetic testing.

**x28321 : Score de risque polygénique associé à la sclérose en plaques : comprendre les défis de l'ère post GWAS pour les
maladies complexes**

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Irène Charles (1), Sophie Limou (2), Olivia Rousseau (3), Venceslas Douillard (3), Vincent Mauduit (3), Pierre-Antoine Gourraud (3), Nicolas Vince (3)

1. CRTI UMR1064, Université de Nantes, Nantes, France

2. CRTI UMR1064, Université de Nantes, Centrale Nantes, CHU de Nantes, Inserm, Nantes, France

3. CRTI UMR1064, Université de Nantes, CHU Nantes, Inserm, Nantes, France

Mots clefs : Score de risque polygénique, sclérose en plaques, MSGB, Maladie complexe

Résumé :

Multiple Sclerosis (MS) is a complex disease with an undeniable genetic burden and an important environmental component. In the past 10 years, several MS GWAS identified more than 200 genomic regions, with the strongest signal consistently mapping to the MHC region and *HLA-DRB1*15:01*. Most of these genetic risk factors only have a slight effect on MS susceptibility (odds ratios (OR) around 1.1). The Multiple Sclerosis Genetic Burden (MSGB) is a polygenic risk score (PRS) developed to summarize patient's genetic risk. It is calculated on an additive log model using allelic OR as a weight for each SNP. We used GWAS data from the Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC, 18,859 controls and 11,376 cases) to implement a historical approach and better understand MS genetics, by calculating the MSGB using SNPs known in 2011a, 2011b, 2013, 2016 and 2019. As expected, the addition of newly discovered SNPs increased the score. We also observed:

- The 2019 score showed no significant differences between male and female, average of 20.43 and 20.36, respectively. This suggests that women higher MS risk could be explained by environmental factors rather than genetics.

- We do not observe correlation between the first principal component of the ancestry PCA (which reflects the latitude) and the score.

- The effect of the weighting is limited by the large number of associated variants, high weighted / unweighted score correlation (adj. $r^2=0.93$). Similarly, the HLA SNPs effect on MSGB is also limited, high with / without HLA score correlation (adj. $r^2=0.90$).

- Case-control scores differences did not gradually increase: 6 SNP (2011a), Effect Size= 0.39 ± 0.01 ; 15 SNP (2016), ES= 0.45 ± 0.01 ; 51 SNP (2011b), ES= 0.28 ± 0.01 ; 90 SNP (2013), ES= 0.34 ± 0.01 ; 184 SNP (2019), ES= 0.78 ± 0.01 . All p-values were below the smallest representable number $< 10^{-308}$.

- The 2019 score showed larger standard deviation between extreme individuals compared to other scores: 2011a SD=0.68, 2011b SD=0.55, 2013 SD=0.67, 2016 SD=0.75, 2019 SD=0.97.

- The MS individual with the highest 2019 score is not the same MS individual with the highest score in other years. We observe a high variation between the MSGB score of a given individual throughout the years.

- Logistic Model was used for AUC calculation. The AUC did not increase with the number of SNP however more precision is observed with the highest number of SNP: 184 in 2019 (AUC ~ 0.76).

PRS calculation is by definition dependent of the genetic data. Here we showed that even though MSGB is consistently higher in MS compared to controls in population, it is highly variable at the individual level. Moreover, we could not identify any genetic impact on known confounding factor in MS (sex and latitude). Overall, our results illustrate the necessity to pursue our effort in exploring PRS in MS disease to better understand genetic component of this complex pathology.

x28327 : Spectre des anomalies génétiques du Syndrome de Brugada et/ou troubles de conduction sur une cohorte de 739 patients comparé au spectre de ces anomalies dans une cohorte de QTL (709 patients)

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Jean Francois PRUNY (1, 2), Isabelle DENJOY (3, 2), Antoine LEENHARDT (4), Estelle Gandjbakhch (5, 2), Cécile GUERIN (3), Felipe PIRES (6), Claire ORMAND (6), Pascale RICHARD (6, 2), Véronique FRESSART (6, 2)

1. Département de Rythmologie, AP-HP, Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, Paris, France
2. , Centre de Référence pour les Maladies Cardiaques Héritaires, Paris, France
3. Département de Rythmologie, AP-HP- Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard, Paris, France
4. Département de Rythmologie, APHP- Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard, Paris, France
5. Service de Cardiologie & Département de Génétique médicale, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix, Paris, France
6. Unité Fonctionnelle de Cardiogénétique et Myogénétique Moléculaire et Cellulaire, Service de Biochimie Métabolique, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière – Charles Foix, Paris, France

Mots clefs : pathologie rythmique, NGS, capture

Résumé :

Introduction : Le Syndrome de Brugada est une pathologie rythmique rare (prévalence 1/2000 à 1/5000). Il se caractérise par des syncopes, malaises au repos et concerne classiquement les hommes de plus de 40 ans. Il est responsable de mort subite. Il est réputé être sans atteinte du muscle cardiaque. L'analyse génétique permet d'identifier des variants causaux dans le gène *SCN5A* dans 10 à 20% des cas selon la littérature. Malgré l'accroissement du nombre de gènes impliqués dans le syndrome de Brugada, l'analyse génétique ne permet pas, dans près de 80% des cas, d'identifier de variant causal.

Objectif du travail : L'analyse par séquençage haut débit a permis d'identifier des variants de classe 3, 4 et 5 dans différents gènes. Cependant, le nombre de variants de signification inconnue identifiés par ces techniques reste une difficulté et nécessite l'étude de ségrégation du variant dans les familles pour espérer statuer sur un éventuel rôle causal.

Un autre moyen d'approcher leur possible implication est de comparer leur fréquence d'identification entre deux cohortes : celle de Brugada et celle de patients porteurs du syndrome du QT Long congénital (QTL).

Nous avons comparé la fréquence des variants dans les différents gènes (*SCN5A*, *SCN10A*, *Akap9*, *RYR2*, *TRPM4*, *DSP*, *LMNA* et *DSG2*) entre la cohorte de patient Brugada et la cohorte prise comme témoin de patient QTL, l'objectif étant de visualiser une incidence plus grande de variants dans certains gènes d'intérêt dans le syndrome de Brugada versus la population témoin de QTL.

Matériel et Méthodes

739 patients atteints de syndrome de Brugada et/ou de trouble de conduction et 709 patients atteints de QTL ont été adressés au laboratoire pour analyse d'un panel ciblé de 50 gènes impliqués dans les phénotypes de troubles du rythme cardiaque.

Résultats : Des variants d'intérêt (classés 5, 4 ou 3) ont été identifiés chez 307 patients Brugada et 400 patients QTL. Un variant causal (Classe 5 ou 4) a été retrouvé chez 123 patients atteints de Brugada dont 96 variants dans *SCN5A* (soit 13%) et chez 244 patients adressés pour QTL (34%).

Parmi les patients Brugada et QTL porteurs de variants de classe 3 à 5, la comparaison de la fréquence de variants sur 8 gènes (*SCN5A*, *SCN10A*, *Akap9*, *RYR2*, *TRPM4*, *DSP*, *LMNA* et *DSG2*), montre une plus grande fréquence de variants dans *SCN10A* et *TRPM4* chez les patients Brugada en adéquation avec l'implication de ces gènes dans le phénotype. De façon moins classique, on note une fréquence plus élevée de variants dans des gènes tel que *DSP*, *LMNA* et *DSG2* qui sont des gènes impliqués plutôt dans les cardiomyopathies arythmogènes (CMA), enfin le gène *AKAP9* semble également plus fréquemment porteurs de variants de classe 3 chez les patients Brugada.

En conclusion on note sur ce travail très préliminaire qu'il faudrait vérifier par l'analyse d'autres cohortes l'existence d'une surreprésentation des variants (de classe 3 le plus souvent) dans les gènes *DSP*, *LMNA* et *DSG2* dans la cohorte Brugada.

Pièce jointe : Abstract Assises Génétique Humaine-2022-BrugadaVersusQT.pdf

x28328 : Mise en place d'un groupe national de curation des variants identifiés dans le gène CDH1 : GGC-CDH1**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Audrey REMENIERAS (1), Ayman AL SAATI (2), Marie-Pascale BEAUMONT (3), Florence COULET (4), Lisa GOLMARD (5), Etienne ROULEAU (6)

1. Laboratoire d'Oncogénétique Moléculaire, Institut Paoli Calmettes, MARSEILLE, France
2. LBMO-Oncogénétique, Institut Universitaire du Cancer Toulouse - Oncopole, TOULOUSE, France
3. Laboratoire de génétique moléculaire et génomique, CHU Pontchaillou, RENNES, France
4. Unité fonctionnelle d'Onco-angiogénétique et Génomique des tumeurs solides, Hôpital La pitié Salpêtrière, PARIS, France
5. Unité de Génétique constitutionnelle, Institut Curie, PARIS, France
6. Service de Génétique des tumeurs, Institut Gustave Roussy , VILLEJUIF, France

Mots clefs : cancer gastrique diffus, CDH1, variants génétiques, curation**Résumé :**

Le gène *CDH1* code pour la protéine d'adhésion intercellulaire E-cadhérine qui est une glycoprotéine transmembranaire des cellules épithéliales. Elle exerce un rôle dans l'adhésion intercellulaire. La perte de fonction de la protéine induit une perte d'adhésion entre les cellules épithéliales, une perte de la polarité cellulaire, une dysrégulation des voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire, et une invasion des tissus adjacents. Ces mécanismes prédisposent au carcinome gastrique diffus (CGD) aussi appelé cancer gastrique à cellules indépendantes, un sous-type histologique minoritaire des cancers gastriques à cellules peu cohésives selon la classification OMS 2019. Le gène *CDH1* prédispose également aux cancers du sein dont principalement le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) chez les femmes. Il a donc été retenu par le Groupe Génétique et Cancer (GGC) pour faire partie des panels de gènes en routine dans les prédispositions au cancer du sein et de l'ovaire ainsi que celui sur les pathologies digestives. De nombreux laboratoires ont alors mis en évidence dans leurs panels des variants génétiques *CDH1* sans pouvoir apporter une expertise sur leur classification.

Début 2020 un groupe national composé de quelques laboratoires historiques a été mis en place pour palier à cette problématique. Le rôle du groupe est avant tout de réaliser la curation des variants avant leur mise à disposition en ligne dans la base nationale de variants FROG. Il s'agit de reprendre les données cliniques ainsi que les données biologiques sur des variants en rétrospectif ou en prospectif à la demande des laboratoires français.

D'autres missions incombent au groupe comme la communication sur la mise à jour régulière des conduites à tenir et de la veille bibliographique avec l'aide de cliniciens ou encore d'anatomo-pathologistes. Des discussions sont en cours avec des équipes de recherche quant au poids des tests fonctionnels pouvant aider à la classification de ces variants ainsi que l'amélioration de critères ACMG.

**x28333 : Somatic mosaic mutation in TNFRSF1A as a cause of Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome-
Impact on genetic counselling**

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Irina Giurgea (1, 2), Eman ASSRAWI (1), Jeremie Delaleu (1), Serge Amselem (1, 2), Camille Louvrier (1, 2), Elma EL Khouri (1), William Piterboth (2), Sonia Athina Karabina (3), Philippe Duquesnoy (1), Gilles GRATEAU (4), Bruno copin (2), Marie Legendre (2)

1. Maladies génétiques d'expression pédiatrique _ Hopital Trousseau , inserm_UMRS933, PARIS, France
2. Maladies génétiques d'expression pédiatrique _ Hopital Trousseau , APHP-Paris , PARIS, France
3. sorbonne university, inserm_UMRS933, PARIS, France
4. hopital Tenon, Service de médecine interne, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, PARIS, France

Mots clefs : TNFRSF1A, TRAPS, Somatic, Mosaic, NGS, Genetic counselling

Résumé :

Introduction: Tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) is a rare monogenic systemic autoinflammatory disease caused mainly by germline heterozygous missense mutations in exons 2-4 of the TNF receptor super family member 1A (*TNFRSF1A*) gene. TRAPS is known as a familial disorder of autosomal dominant inheritance.

Objective: To identify the genetic defect underlying the disease in a patient with a phenotype evocative of TRAPS.

Methods: The patient's DNA was analyzed by Sanger sequencing of *TNFRSF1A* exons 2-4 followed by a NGS approach based on the targeted sequencing of the main genes involved in systemic autoinflammatory disorders; and Subpopulations of peripheral blood cells were subsequently analyzed in order to study the cellular distribution of the identified molecular defect.

Results:

(i) **Clinical phenotype:** A 36-year-old man presented since the age of 24 with recurrent episodes of fever (38-40°C) lasting for 1-2 weeks. The febrile attacks were accompanied with severe abdominal, thoracic and lower back pain, myalgia, and transitory erythematous eruptions localized at elbows and left lower limb. He also had an acute episode of pericarditis. No lymphadenopathy, ophthalmological or neurological symptoms were observed. Laboratory tests showed elevated inflammatory biological markers: increased serum levels of CRP (171 mg/l) with hyperleukocytosis (15000/ml). Serum ferritin levels and kidney function tests were normal.

(ii) **Molecular bases:** No heterozygous mutation was identified after Sanger sequencing of exons 2-4 of *TNFRSF1A*. The patient's phenotype, highly evocative of TRAPS, prompted us to deepen the molecular investigations through the use of our autoinflammatory disorders NGS panel. We identified the c.176G > A p.(Cys59Tyr) *TNFRSF1A* mutation in a mosaic state with 14% of mutated allele in whole blood. This mutation (also known as C30Y) has already been reported, but in the heterozygous state, in three TRAPS families. We further studied the distribution of the mutated alleles in blood cells and observed a higher percentage of the mutated allele in myeloid cells (i.e. 15.8% in monocytes and 14.1% in neutrophils) than in lymphoid cells (i.e., 9.6% in T cells and 8.9% in B cells).

Discussion: So far, only 3 other patients have been reported with a somatic mutation in *TNFRSF1A*. Among them, one displayed a germinal mosaicism. In our patient, the mosaicism predominantly involved the myeloid lineage (involved in the pathophysiology of TRAPS). In the 4 patients now identified with a *TNFRSF1A* somatic mosaic mutation, the phenotypic severity of TRAPS appears not to be related to the germinal/mosaic status of *TNFRSF1A* mutations.

Conclusion: Somatic mosaic *TNFRSF1A* mutations should be sought in sporadic cases of TRAPS with no mutation identified by Sanger sequencing. Genetic counseling should take into account the fact that somatic mosaic mutations are not restricted to myeloid cells and may be present in other cell lineages

Pièce jointe : TRAPS mosaïque_Assises 2022_submission.docx

x28334 : TRPV6 un nouveau gène impliqué dans les pancréatites chroniques

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Emmanuelle Masson (1), Hamada Shin (2), Jian-Min Chen (3), Reiko Sakaguchi (4), Vinciane Rebours (5), Louis Buscail (6), Ryotaro Matsumoto (2), Yu Tanaka (2), Kazuhiro Kikuta (2), Fumiya Kataoka (2), Akira Sasaki (7), Marc Le Rhun (8), Hela Audin (9), Alain Lachaux (10), Bernard Gaumont (11), Anne Lorenzo (12), Kareen Billiemaz (13), Raphael Besnard (14), Stephane Koch (15), Thierry Lamireau (16), Xavier De Koninck (17), Emmanuelle Genin (1), David Cooper (18), Atsushi Masamune (19), Claude FEREC (1)

1. INSERM UMR1078, University of Brest, BREST, France
2. division of gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japon
3. INSERM UMR1078, University of Brest, Brest, France
4. laboratory of molecular biology, graduate school of engineering, Kyoto, Japon
5. department of Gastroenterology and pancreatology, Beaujon hospital AHP, Paris, France
6. department of Gastroenterology and pancreatology, CHU Rangueil and university of Toulouse, toulouse, France
7. division of gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japon
8. department of Gastroenterology and pancreatology, CHRU Nantes, Nantes, France
9. CH Gabriel Martin, 9^{Me}decine 'Chauvet' à Orientation Gastro-Entérologique, saint paul, France
10. Department of Pediatric Hepato-Gastroenterology and Nutrition, Hospices civiles de Lyon, Lyon, France
11. 11Service de Médecine à Orientation Hépatogastro-Entérologique, CH Sud Gironde, Langon, France
12. 12Department of Digestive Endoscopy, Beaujon hospital AHP, Paris, France
13. 13Service de Réanimation Pédiatrique, CHU-Hôpital Nord, Saint-Étienne, France, Saint Etienne, France
14. 15Department of Gastroenterology, University Hospital of Besançon, Besançon, France
15. Department of Gastroenterology, University Hospital of Besançon, Besançon, France
16. 16Pediatric Hepatology and Gastroenterology Unit, Bordeaux University Hospital, Pellegrin-Enfants Hospital, Bordeaux,, Bordeaux, France
17. 17Division of Gastroenterology, Clinique Saint-Pierre, Clinique Saint-Pierre,, Ottignies, Belgique
18. Institute of Medical Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, United Kingdom, Cardiff, France
19. 3Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japon, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai,, Sendai, Japon

Mots clefs : TRPV6, pancréatite chronique ,tests fonctionnels .

Résumé :

La pancréatite chronique est une maladie inflammatoire du pancréas caractérisée par des changements morphologiques irréversibles et/ou une perte de fonction exocrine et endocrine de la glande .Plusieurs gènes responsables ont été identifiés (*PRSS1*) et son inhibiteur (*SPINK1*) avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable et des gènes de susceptibilités (*CFTR*) (*CTRC*) (*CPA1*)(*CEL*)(*PNLIP*) ont été rapportés dans la littérature. Récemment un nouveau gène (*TRPV6*) pour « Transient receptor potential vanilloid sub family member 6 » impliqué dans l'homéostasie calcique ,en particulier au niveau des cellules acineuses du pancréas, a été décrit (Masamune et al Gastroenterology, 2020).

Au cours de ce travail nous avons repris notre cohorte de patients atteints de pancréatite chronique constituée depuis 25 ans. Nous avons analysé ce gène chez 81 patients avec une pancréatite chronique héréditaire (PCH : 3 sujets atteints par famille), 204 patients avec une pancréatite familiale (PF : deux sujets atteints par famille) et 462 patients porteur d'une pancréatite chronique dite « idiopathique ».

L'analyse moléculaire complète du gène *TRPV6* nous a permis d'identifier 25 variants non synonymes, 20 d'entre eux n'ayant pas été rapportés précédemment .Ces variants ont fait l'objet d'un test fonctionnel réalisé par nos collègues japonais reposant sur une analyse d'imagerie moléculaire après transfection du gène *TRPV6* muté dans des cellules HEK 293. Huit de ces nouveaux mutants se sont révélés fonctionnellement déficients, 5 d'entre eux avaient été décrits précédemment (Masamune et al)

De ce travail nous pouvons en conclure que :

-Les variants fonctionnellement déficients sont trouvés préférentiellement chez les patients présentant une pancréatite de survenue précoce (avant l'âge de 25 ans).

-Ces variants sont retrouvés préférentiellement dans les formes familiales ou héréditaires, moins fréquemment dans les formes sporadiques.

- 20% des variants déficients de *TRPV6* sont associés à un variant des gènes *SPINK1*, *CTRC*, *CFTR*.

-66% des variants fonctionnellement déficients de *TRPV6* sont retrouvés dans les pancréatites familiales ou héréditaires et c'est aujourd'hui le second gène après *PRSS1* le plus fréquemment retrouvé dans les pancréatites chroniques (Masson et al Human Mutation in press).

Pièce jointe : TRPV6 author page for French meeting.docx

x28336 : Identification de 11 gènes candidats à la prédisposition héréditaire par analyse d'exome de 16 patientes présentant une forme familiale de cancer de l'ovaire séreux de haut grade

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mathias CAVAILLE (1, 2), Yannick BIDE (1, 2), Lorenzo MENICCUCI (3), Flora PONELLE-CHACHUAT (1, 2), Nancy UHRHAMMER (1, 2), Mathilde GAY-BELLILE (1, 2), Mathis LEPAGE (1), Sandrine VIALA (1), Maud PRIVAT (1, 2), Yves-Jean BIGNON (1, 2)

1. Département d'Oncogénétique, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

2. Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques UMR1240, Université Clermont Auvergne, INSERM, Clermont-Ferrand, France

3. UMR1240, IMOST, UCA, Clermont-Ferrand, France

Mots clefs : Ovarian Cancer, Whole-Exome-Sequencing, YAP-TAZ, Hereditary Cancer, DLEC1

Résumé :

Background: High-grade serous ovarian cancer is associated with a hereditary predisposition to cancer identified in almost 1/4 of cases. However, no causal pathogenic variant is found in more than 50% of familial forms, suggesting the existence of other risk factors, including other high-risk genetic factors.

Methods: To identify new high risk predisposing genes, 16 patients presenting a familial form of high grade serous ovarian carcinoma were explored using Whole-Exome-Sequencing. The rare truncating variants shared by at least 2 unrelated patients were selected, as well as missense variants from a list of known or suspected genes involved in oncogenesis. The *in silico* analyses, using different databases, kept genes of interest according to their biological functions, gene/protein expression in target tissues and their involvement in oncogenesis. Somatic gene expression and loss of heterozygosity analyses selected candidate genes of interest **Results:** eleven candidate genes were identified in our study including *DLEC1*, and some genes integrated into close functional or biological pathways, such as *FAT1*, *FAT3*, *LATS2* and *CBLB* that are involved in Hippo-YAP/TAZ pathways, which is well known to promote ovarian carcinogenesis.

Conclusion: The exploration of patients presenting a familial form of ovarian cancer has identified candidate genes and pathways in predisposition to ovarian cancer. Further studies are needed to confirm their implication and medical interest.

x28338 : Détection d'inversions génomique en routine diagnostique : importance du panel NGS optimisé**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Edwige Kasper (1), Sophie Coutant (1), Sandrine Manase (1), Stéphanie Vasseur (1), Pierre Macquere (1), Gaëlle Bougeard (1), Laurence Faivre (2), Olivier Ingster (3), Stéphanie Baert-Desurmont (1), Claude Houdayer (1)

1. Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245 et CHU de Rouen, Département de Génétique, Centre Normand de Génomique et Médecine Personnalisée, FHU Génomique G4, CHU Rouen, F-76000 Rouen, France, Rouen, France
2. Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », Centre de Génétique, FHU-TRANSLAD et Institut GIMI, 77908 Dijon, France; UMR 1231 GAD, Inserm - Université Bourgogne-Franche Comté, 77908 Dijon, France, Dijon, France
3. Département de Génétique, CHU d'Angers, Angers, Pays de la Loire, France, Angers, France

Mots clefs : inversion génomique, gènes MMR, héritabilité manquante, prédisposition héréditaire au cancer**Résumé :**

Les inversions génomiques, correspondant à des changements d'orientation d'un segment d'ADN, sont des causes connues de maladies génétiques humaines. Malgré les progrès considérables des approches de séquençage à haut débit et de bioinformatique, la détection de ces variations structurales demeure délicate en raison de leur nature équilibrée. Les inversions peuvent être à l'origine d'effets drastiques en interrompant la séquence codante d'un gène mais aussi avoir des impacts plus subtils sur l'expression génique. Nous rapportons ici deux familles illustrant ces aspects.

La première famille (F1) est caractérisée par une fratrie comprenant notamment 2 enfants atteints de syndrome *CMMRD* (*Constitutional Mismatch Repair Deficiency*) et une histoire familiale de cancer colique dans leur branche paternelle. La deuxième famille (F2) est évocatrice d'un syndrome de Lynch puisque deux sœurs ont présenté un cancer de l'endomètre à 51 et 52 ans et leur frère un cancer colique et un cancer urothélial à 51 ans. Leur mère et une tante maternelle ont également présenté des tumeurs de l'endomètre.

Ces familles ont été analysées par séquençage à haut débit grâce à l'utilisation d'un panel optimisé de 13 gènes majeurs de prédisposition au cancer colorectal et aux polyposes incluant l'intégralité de la séquence codante, les introns et les régions génomiques flanquantes (5' et 3' UTR). Les inversions ont été objectivées grâce à la suite algorithmique GRIDSS, basée notamment sur la détection des points de cassure. Dans la F1, nous avons mis en évidence une variation pathogène d'épissage du gène *PMS2* ségrégeant dans la branche paternelle et, dans la branche maternelle, une inversion touchant également le gène *PMS2*, incluant la région promotrice jusqu'à l'intron 1, confirmant ainsi le diagnostic de *CMMRD*. Dans la F2, nous avons identifié une inversion responsable du syndrome de Lynch qui implique la partie 5' de *MSH6*, incluant le premier exon, et la partie 3' de son gène adjacent *ANXA4*.

L'offre diagnostique actuelle est essentiellement focalisée sur l'analyse des régions codantes et introniques flanquantes. Nous rapportons ici deux nouvelles inversions ou variations structurales, mises en évidence grâce à l'utilisation d'un panel optimisé, analysant aussi les introns, et l'utilisation d'un outil bioinformatique dédié. Cette stratégie d'analyse globale des gènes majeurs de prédisposition héréditaire au cancer colorectal contribue incontestablement à l'amélioration du diagnostic en génétique moléculaire et à la recherche de l'hérédité manquante. En effet, le séquençage d'exomes dans le contexte des prédispositions héréditaires au cancer n'a pas, à ce jour, identifié de nouveaux gènes majeurs de prédisposition.

x28339 : Mutations RAD51 responsables du syndrome des mouvements en miroir congénitaux : un nouveau rôle pour la recombinaise RAD51 ?

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Oriane Trouillard (1, 2), Coralie Fouquet (2), Aurélie Méneret (1, 3), Christel Depienne (4), Marie Pierre Morel (2), Mohamed Doulazmi (2), Alain Trembleau (2), Isabelle Dusart (2), Caroline Dubacq (2), Emmanuel Flamand-Roze (1, 3)

1. Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, UMR S 1127, CIC-1422, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, F-75013, Paris, France, Paris, France
2. Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de Biologie Paris Seine, Neuroscience Paris Seine, F-75005 Paris, France, Paris, France
3. Département de Neurologie, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France, Paris, France
4. Institute of Human Genetics, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, 45 147 Essen, Allemagne, Essen, Allemagne

Mots clefs : mouvements en miroir, RAD51, haploinsuffisance, motricité, faisceau corticospinal

Résumé :

Les mouvements en miroir congénitaux (MMC) correspondent à une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante et à pénétrance incomplète. Les MMC se caractérisent par des mouvements involontaires d'un côté du corps qui reflètent les mouvements intentionnels de l'autre côté du corps. Ils apparaissent précocement puis persistent tout au long de la vie en l'absence d'autres symptômes neurologiques. Les patients atteints de MMC présentent habituellement une décussation anormale du faisceau corticospinal, principale projection motrice du cortex vers la moelle épinière.

A ce jour, les principaux gènes responsables de MMC sont *RAD51*, *DCC* et *NTN1*. *DCC* et Nétrine-1 forment un couple ligand/récepteur bien connu pour son rôle dans le guidage axonal, ainsi leur implication dans les MMC n'est pas surprenante. De façon intéressante, notre équipe a pu mettre en évidence la présence de *RAD51* dans le cytoplasme des neurones corticaux et au niveau de la décussation au moment du franchissement de la ligne médiane par les axones des neurones corticospinaux chez la souris. Jusqu'alors connu pour son rôle clé dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue, la découverte de l'implication de *RAD51* dans les MMC et sa présence lors de la formation de la décussation du faisceau corticospinal ont révélé un rôle totalement inattendu de ce gène, probablement cytoplasmique, dans le développement du système nerveux moteur.

Nous disposons d'une large cohorte de patients atteints de MMC, dont certains sont porteurs de mutations tronquantes ou non tronquantes *RAD51*. Nous avons détecté dans les lymphocytes de ces patients des taux d'ARNm *RAD51* sauvages réduits ainsi qu'une diminution de l'expression de la protéine *RAD51* sauvage par rapport aux apparentés non mutés. Ces résultats montrent que ces mutations entraînent une haploinsuffisance de *RAD51* suggérant fortement que des mutations perte de fonction de *RAD51* sont à l'origine des MMC chez l'Homme.

Nous avons également démontré la présence de protéines *RAD51* mutantes non fonctionnelles, engendrées par certaines des mutations non tronquantes. Cette observation nous a incité à comparer *in vitro* les propriétés biochimiques de plusieurs mutations non tronquantes par rapport à celles de la protéine sauvage et à étudier leur localisation subcellulaire dans des neurones corticaux de souris. Ces analyses fonctionnelles des protéines mutantes, basées sur l'hypothèse de fonction(s) commune(s) de *RAD51* requise(s) pour assurer ses différents rôles, nous permettront ainsi de mieux caractériser son nouveau rôle dans le développement du

systeme nerveux.

x28342 : Etude de nouveaux gènes candidats dans les formes autosomales récessives de la maladie de Parkinson chez le nématode *C.elegans*.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Chloé Lamarre (1), Parrales Valeria (1), Tesson Christelle (1), Lesage Suzanne (1), Bizat Nicolas (1), Brice Alexis (1)

1. Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : Maladie de Parkinson, formes récessives, gènes candidats, *C.Elegans*, RNA interférence**Résumé :**

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative, caractérisée par la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire entraînant une triade de symptômes moteur (akinésie, hypertonie musculaire et tremblements au repos). Elle touche 1% de la population, dont 10% des cas sont des formes monogéniques. Seulement 40% des formes récessives à début précoce (<40 ans) sont expliquées par des mutations dans des gènes connus, comme *PRKN*, *PINK1* ou *DJ1*. Afin d'étudier les différentes formes génétiques récessives de causes inconnues, des analyses de cartographie d'homozygotie et de séquençage d'exome ont été menées sur une cohorte de 86 familles avec consanguinité. Ces analyses ont permis d'identifier une dizaine de gènes candidats pour la MP. Le but de ce projet est la validation fonctionnelle de ces gènes *in vivo* par l'utilisation du modèle expérimental *Caenorhabditis elegans*.

Le *C.elegans* est un nématode transparent, long de 1mm, qui partage environ 7000 gènes avec le génome humain constituant un modèle pertinent pour l'étude des mécanismes moléculaires de nouveaux gènes potentiellement impliqués dans la MP. Des lignées transgéniques exprimant la GFP de façon spécifique dans les neurones dopaminergiques sont utilisées. Les gènes candidats ont été testés chez le *C.elegans* grâce à la technique d'interférence par ARN qui permet l'inhibition de gènes cibles dans des tissus spécifiques.

Différents tests de comportement impliquant le système dopaminergique ont été réalisés dont le Slow Basal Response (SBR), la Vitesse Après Nage (VAN) et le Trash Test (TT). Le SBR est un test concernant le comportement alimentaire des vers : leur vitesse varie selon la présence ou l'absence des bactéries dont ils se nourrissent. Le VAN permet d'évaluer le taux de récupération après l'effort des vers en mesurant leur vitesse après une heure de nage. Le TT a pour objectif d'évaluer le mouvement des vers en comptant les oscillations réalisées en une minute en milieu liquide. Chaque test est réalisé à 2 temps (J3 et J9), en triplicat. Des bactéries sans RNAi servent de contrôle négatif et le contrôle positif est la lignée de *C.elegans* Cat-2 qui est déficiente en L-Dopa.

La mise au point a été réalisée avec un gène connu pour être associée aux formes récessives de MP, *DJ1*, pour valider les différents tests. Les résultats préliminaires semblent montrer un effet significatif de l'inhibition de *DJ1* sur le comportement des vers. On observe une perte de vitesse après 1h de nage chez les vers invalidés pour le gène *DJ1* par rapport aux vers contrôle (VAN) et une absence de variation de la vitesse en présence de bactéries par rapport à la condition en absence de bactéries (SBR), ce qui valide la sensibilité de ces tests moteurs et comportementaux dans le cadre de la MP.

Ces résultats sont à valider avec d'autres gènes connus pour être impliqués dans les formes récessives de la MP afin de pouvoir tester nos gènes candidats et valider/invalider leur implication dans la MP.

Pièce jointe : Lamarre_Abstract_assises_de_génétique_2022.docx

x28343 : Interactions Gène-Gène associées à la Polyarthrite Rhumatoïde dans la voie des adhérences focales.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Maëva Veyssière (1), Smahane Chalabi (2), Elisabeth Petit-Teixeira (2), Valérie Chaudru (2)

1. INSERM, U976 HIPI, Université de Paris, Paris, France
2. GenHotel, Université d'Evry - Université de Paris Saclay, Evry, France

Mots clefs : Polyarthrite Rhumatoïde, interaction Gène-Gène, adhérences focales, variants rares, WES, maladie complexe

Résumé :

La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est un rhumatisme inflammatoire chronique qui touche environ 0,3% de la population française. Si le gène HLA-DRB1, facteur de risque génétique majeur, et une centaine de variants fréquents de type SNV ont été trouvés associés à cette maladie multifactorielle, ils n'expliquent pas la totalité de la composante génétique. Les variants rares et les interactions Gène-Gène (GxG) pourraient permettre de mieux caractériser une partie de cette héritabilité manquante.

Suivant l'hypothèse que l'accumulation de variants, même rares, dans des gènes participant à une même fonction biologique pourrait concourir au développement de la PR, nous avons effectué une analyse d'enrichissement pour identifier des voies biologiques d'intérêt. Puis, nous y avons recherché des interactions GxG en appliquant la méthode MB-MDR (Ritchie et al. 2001). Pour un couple de SNV, cette méthode permet de tester, par régression logistique, l'effet de combinaisons génotypiques à risque (H) ou protectrices (L). L'estimation des effets a été ajustée sur le sexe et la significativité a été évaluée par permutation. Enfin, à l'aide du critère d'Akaike, une interaction a été retenue si elle était plus vraisemblable qu'un modèle incluant l'effet seul de chaque SNV ou qu'un modèle considérant un effet indépendant des deux SNV.

Nous avons identifié la Voie des Adhérences Focales (VAF) à partir de 1730 variants rares exoniques montrant une pénétrance complète et une absence de phénocopie dans un échantillon de 9 familles françaises à cas multiples de PR. En testant les 1027 SNV localisés dans les 202 gènes de la VAF, 9 interactions impliquant 14 SNV fréquents ont été mises en évidence. Parmi elles, 7 couples de SNV montraient uniquement des combinaisons génotypiques à risque, correspondant à des interactions entre les gènes MYLK*FLNB, RELN*MYLK, PIP5K1C*FLNB, PRKCA*RELN, VEGFB*LAMA2, ITGB5*FLNB et FLT1*LAMA2. Deux paires de variants avaient à la fois des combinaisons de génotypes à risque et protectrices : rs11017150*rs2244008 et rs2989519*rs2244008 correspondant respectivement à des interactions entre les gènes DOCK1*LAMA2 et TNC*LAMA2.

Pour les 5 interactions les plus significatives ($p < 0.004$), les SNV ont été génotypés dans un échantillon indépendant de 200 français atteints de PR. Les interactions ont été testées avec la même méthode. Trois interactions ont été validées : MYLK*FLNB, TNC*LAMA2 et DOCK1*LAMA2.

Malgré la taille de l'échantillon de départ, nous avons pu mettre en évidence des interactions par une méthodologie robuste. Leur validation par réplication permet de conforter l'implication de la VAF dans la physiopathologie de la PR. Par ailleurs, des mutations du gène LAMA2 ont été décrites dans des cardiomyopathies, phénotypes de co-morbidité de la PR. Enfin, ces analyses d'interaction vont se poursuivre dans d'autres voies biologiques enrichies en variants rares.

Pièce jointe : Abstract_GenHotel_GxG.pdf

x28348 : Syndrome d'Olmsted : activation d'EGFR, efficacité et tolérance d'Erlotinib chez 9 patients

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Justine Basset (1, 2), Yaser Diab (3), Felicidade Santiago (4), Luna Azulay (5), Kelly M. Cordoro (6), Mathilde Bonnet des Claustres (1, 2), April Zhang (7), Anna Kirkorian (8), Flora Frascari (6), Flora Watanabe (9), Dawn H. Siegel (10), Emmanuelle Bourrat (11), Renee Howard (12), Alain Hovnanian (13)

1. Laboratoire des maladies génétiques de la peau, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Paris, France
2. , Université de Paris, Paris, France
3. The George Washington University School of Medicine and Health Sciences, Division of Hematology/Oncology, Children's National Hospital, Washington , Etats-Unis
4. Department of Dermatology, Santo André Hospital, Leira, Portugal
5. Department of Dermatology, Santa Casa Hospital, Rio de Janeiro, Brésil
6. Pediatric Dermatology, UCSF, Benioff Children's Hospital, San Francisco, Etats-Unis
7. Department of Dermatology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Etats-Unis
8. The George Washington University School of Medicine and Health Sciences. Department of Dermatology, Children's National Hospital, Washington , Etats-Unis
9. Pediatric Oncology, Hospital Infantil Pequeno Principe, Curitiba, Brésil
10. Department of Dermatology and Pediatrics (Pediatric Dermatology), Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Etats-Unis
11. Département de Dermatologie, Hôpital Saint Louis, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France
12. Department of Dermatology, UCSF , Benioff Children's Hospital, San Francisco, Etats-Unis
13. Département de génétique, Hôpital Necker enfants malades, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

Mots clefs : Syndrome d'Olmsted, EGFR, Repositionnement de médicaments

Résumé :

Le syndrome d'Olmsted (SO) est une génodermatose rare et orpheline, caractérisée par une kératodermie palmoplantaire (KPP) mutilante souvent sévère et très algique, associée à une kératose périorificielle. Le syndrome est le plus souvent dû à des mutations autosomiques dominantes activatrices du gène *TRPV3* (Transient Receptor Potential Vanilloid-3). *TRPV3* est un canal ionique thermosensible principalement exprimé dans les kératinocytes dans lesquels il forme un complexe de signalisation avec le récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) (EGFR) qui joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie épidermique. Les mutations gain-de-fonction de *TRPV3* conduisent à une activation excessive du canal et d'EGFR entraînant une stimulation anormale des kératinocytes. Nous avons précédemment rapporté une amélioration spectaculaire des symptômes chez 4 patients SO traités par un inhibiteur d'EGFR (Erlotinib) *per os*. Dans cette étude, nous analysons l'activation d'EGFR *in situ* et rapportons l'efficacité et la tolérance du traitement par Erlotinib chez 9 patients SO.

La technique de « proximity ligation assay » a été utilisée pour étudier l'activation d'EGFR *in situ*. Les patients OS présentent une augmentation significative des homodimères d'EGFR, forme active du récepteur, dans la peau lésée comparativement aux zones saines et aux sujets sains. Les immunomarquages montrent une activation de la voie mTOR, une des voies de signalisation induite par l'EGFR. Neuf patients atteints d'une forme sévère de SO ont été traités par Erlotinib à la dose de 2mg/kg/jour en moyenne par voie orale. Dès le premier mois de traitement, tous les patients présentent une nette amélioration de leurs symptômes et 3 groupes ont pu être définis en fonction de la réponse. Quatre patients ont montré une amélioration remarquable avec résolution quasi complète de la KPP, de la douleur et du prurit, et peu d'effets secondaires. Deux autres patients ont présenté une efficacité comparable mais une moins bonne tolérance clinique (lésions acnéiformes et hypotrichose transitoire) qui a conduit à l'arrêt/réduction du traitement. Enfin, 3 jeunes patients ont montré une efficacité modérée de leur KPP mais une réduction importante de la douleur et une bonne tolérance.

Notre étude démontre l'hyperactivation d'EGFR chez tous les patients SO étudiés portant des mutations de *TRPV3* et confirme le rôle clef d'EGFR dans la physiopathologie du SO. Le repositionnement de médicaments ciblant l'EGFR permet de traiter rapidement et efficacement ces patients avec le plus souvent une bonne tolérance. Ce traitement permet d'obtenir une rémission clinique chez la majorité d'entre eux et constitue un traitement de choix dans l'attente de l'évaluation d'antagonistes de *TRPV3*.

Pièce jointe : Abstract assises de génétique 2021-Justine BASSET.docx

x28353 : Mutation de novo de VPS4A à l'origine d'un syndrome associant trouble sévère du neurodéveloppement et anémie congénitale (CIMDAG syndrome)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ariane Lunati (1, 2), Arnaud Petit (3), Hélène Lapillonne (4), Christine Gameiro (5), Virginie Saillour (6), Catherine Garel (7), Diane Doummar (8), Leila Qebibo (9), Abdelrazak Aissat (1, 2), Pascale Fanen (1, 2), Pablo Bartolucci (10, 11), Frédéric Galactéros (10, 11), Benoit Funalot (1, 2), Lydie Burglen (12), Lamisse Mansour-Hendili (1, 11)

1. Département de Génétique médicale, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil, France
2. INSERM, IMRB, Univ Paris Est Créteil, Créteil, France
3. Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Trousseau,, Paris, France
4. Service d'hématologie biologique, AP-HP, Hôpital Trousseau, Paris, France
5. Département de Génétique médicale, CHU Henri Mondor, Créteil, France
6. Laboratoire de biologie médicale multisites Sequoia – FMG2025, GCS SeqOIA, Paris, France
7. Service de Radiologie, AP-HP, Hôpital Trousseau,, Paris, France
8. Service de Neuropédiatrie, centre de référence neurogénétique, AP-HP, Hôpital Trousseau,, Paris, France
9. Centre de Référence des Malformations et Maladies Congénitales du Cervelet, Département de Génétique, AP-HP, Hôpital Trousseau,, Paris, France
10. Sickle cell referral center – UMGR, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Créteil, France
11. IMRB team Pirenne, Laboratory of excellence LABEX GRex, Univ Paris Est Créteil, Créteil, France
12. Developmental Brain Disorders Laboratory, INSERM UMR 1163, Imagine Institute , Paris, France

Mots clefs : VPS4A, anémie congénitale, trouble du neurodéveloppement, nouveau syndrome, Whole genome sequencing

Résumé :

Ces vingt dernières années, le séquençage à haut puis à très haut débit a révolutionné le diagnostic génétique des maladies rares. L'interprétation des milliers de variations présentes chez les patients est basée sur le phénotype et les données de la littérature. Nous rapportons un patient présentant une anémie hémolytique néonatale transfuso-dépendante et un tableau neurologique associant microcéphalie, hypotonie, absence de poursuite oculaire, mouvements choréo-dystoniques et dyskinésies faciales, avec à l'IRM atrophie cérébrale, corps calleux dysplasique, atrophie des noyaux gris centraux, hypoplasie du tronc cérébral et du cervelet. En première intention, le séquençage d'exome suivi d'une analyse des gènes OMIM connus en pathologie humaine s'est révélée non contributive. Par la suite, le séquençage du génome entier en trio sur la plateforme Sequoia (PFMG2025, pré-indication maladies constitutionnelles du GR) a permis un diagnostic. Une double interprétation sur les versants « pathologie constitutionnelle du globule rouge » et « anomalies cérébelleuses » concomitante de la publication d'un abstract rapportant un syndrome associant dysérythropoïèse congénitale et anomalies du développement cérébral chez des patients porteurs de mutations de *VPS4A* a conduit à l'identification d'une mutation *de novo* de *VPS4A* chez notre patient, à l'origine d'un nouveau syndrome nommé CIMDAG (Cerebellar hypoplasia, cataracts, impaired Intellectual development, congenital Microcephaly, Dystonia, dyserythropoietic Anemia, Growth retardation). *VPS4A* encode une ATPase de la famille AAA, partenaire du complexe ESCRT-III (Endosomal sorting complex required for transport-III). Les défauts de trafic endosomal secondaires aux mutations hétérozygotes de *VPS4A* ont pour conséquences un défaut de maturation terminale des réticulocytes et une association particulière d'anomalies neurodéveloppementales.

x28355 : Implication du gène RNF213 dans la Maladie de Moyamoya pédiatrique et difficultés du diagnostic.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Florence Riant (1), Michaëlle CORPECHOT (1), Manoelle KOSSOROTOFF (2), Thomas BLAUWBLOMME (3), Céline BELLESME (4), Sylvie NGUYEN THE TICH (5), Romain BERTHAUD (6), Dominique HERVE (7), Laetitia GIORGI (4), Sophie GUEDEN (8), Hervé TESTARD (9), Marinha COSTA MOREIRA (10), Mélodie AUBART (2), Elisabeth TOURNIER-LASSERVE (1)

1. Génétique Moléculaire Neurovasculaire, APHP - Hôpital Saint Louis, Paris, France
2. Neuropédiatrie, APHP - Hôpital Necker, Paris, France
3. Neurochirurgie pédiatrique, APHP - Hôpital Necker, Paris, France
4. Neuropédiatrie, APHP - Hôpital Bicêtre, Paris, France
5. Neuropédiatrie, CHRU de Lille, Lille, France
6. Pédiatrie, APHP - Hôpital Necker, Paris, France
7. Neurologie, APHP - Hôpital Lariboisière, Paris, France
8. Neuropédiatrie, CHU Angers, Angers, France
9. Neuropédiatrie, CH Alpes Léman, Annemasse, France
10. Neuropédiatrie, CHU de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : angiopathie, moyamoya, RNF213**Résumé :**

La maladie de Moyamoya (MMD) est une artériopathie intracrânienne rare touchant les enfants et les adultes caractérisée par une sténose des artères carotides internes intracrâniennes et le développement d'un réseau de suppléance, et qui se manifeste cliniquement par des accidents vasculaires cérébraux. En 2011, des études de GWAS ont montré un lien entre la MMD et le gène RNF213. Ce gène code pour une grosse protéine comportant un domaine AAA ATPase et un domaine E3 ubiquitine ligase dont la fonction est mal connue. Il est maintenant établi que le variant Arg4810Lys situé dans le domaine E3 est un facteur de risque chez les patients d'origines Japonaise et Coréenne. Ce variant est absent de la population caucasienne. Le gène RNF213 a été largement séquencé depuis chez les patients de différentes origines atteints de MMD, ce qui a permis de mettre en évidence de nouveaux variants situés dans le domaine E3, dont la nature pathogène n'est pas toujours facile à affirmer. Nous rapportons ici l'expérience de notre laboratoire dans le diagnostic de Moyamoya chez les patients avec début avant 10 ans.

Patients : 93 patients appartenant à 81 familles présentant un moyamoya de début avant 10 ans ont été adressés au laboratoire entre 2007 et 2021 (10 formes familiales). Des mutations pathogènes ont été identifiées chez 10 d'entre eux dans BRCC3 (1), CBL (1), GUCY1A3 (2) NOS3 (2), PTPN11 (1), locus Xq28 (3). Les 71 autres patients index ont eu un criblage de RNF213. Les critères utilisés pour classer les variants sont le caractère de novo, la fréquence dans gnomAD, les résultats des logiciels prédictifs et du CADD score, le test Fisher Exact pour les variants récurrents.

Résultats : 22 variants faux sens ou indel in frame situés dans le domaine E3 ont été détectés chez 25 patients dont 1 famille avec 2 enfants atteints et 1 famille avec 3 enfants atteints. Le variant de susceptibilité asiatique Arg4810Lys et le variant Arg4062Gln ont été identifiés chacun 2 fois. Sur les 22 variants identifiés, 4 sont des néomutations, 8 sont hérités d'un parent sain, les 11 autres variants n'ont pas été testés chez les 2 parents. Les 4 néomutations ont été considérées comme pathogènes, de même que le variant Phe4120Leu rapporté de novo chez un autre patient MMD et le variant Ser4118Pro qui touche le même acide aminé qu'un variant rapporté de novo. Les enfants porteurs de ces mutations présentent des formes sévères à début précoce, la plupart du temps avant l'âge de 1 an. Deux des variants hérités d'un parent sain ont été rapportés chez d'autres patients et sont considérés comme probablement pathogènes de pénétrance incomplète. L'interprétation pour les autres variants est difficile.

Conclusion : Le gène RNF213 est le gène majeur actuellement identifié dans les formes de MMD à début infantile. Il est impliqué dans des formes sévères à début précoce. La pénétrance incomplète du Moyamoya lié à RNF213 rend parfois délicat l'interprétation des variants identifiés dans ce gène.

x28356 : MANDIBULOFACIAL DYSOSTOSIS GUION-ALMEIDA TYPE: A SYNDROME TO RECOGNIZE IN PRENATAL

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Khaoula ZAAFRANE-KHACHNAOUI (1), Bettina Bedel (2), Myriam Chami (3, 4), Sabine Sigaudyd (5), Frédéric Bilan (6, 7), Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER (1)

1. génétique médicale, CHU de Nice, Nice, France
2. Department of Prenatal Diagnosis, Nice University Hospital, Nice, France, nice, France
3. Department of Prenatal Diagnosis, Nice University Hospital, Nice, France, Cannes, France
4. Cabinet de Radiologie les Elfes, Cannes, France , Cannes, France
5. Département de Génétique Médicale, Hôpital Timone Enfant, 13385 Marseille cedex 5, France, marseille, France
6. Laboratoire de Génétique Biologique, Service de Génétique, CHU de Poitiers, France, poitiers, France
7. Laboratoire de Neurosciences Cliniques et Expérimentales-INSERM U1084, Université de Poitiers, France, poitiers, France

Mots clefs : EFTUD2; Mandibulofacial dysostosis Guion-Almeida type; Prenatal diagnosis; Ultrasonography; Ear deformities; Fetal autopsy

Résumé :

Mandibulofacial dysostosis with microcephaly, Guion-Almeida type (MFDGA) is a rare multiple congenital anomalies syndrome characterized by malar and mandibular hypoplasia, microcephaly, ear malformations with associated conductive hearing loss, esophageal atresia, cleft palate and distinctive facial dysmorphism. Almost all affected individuals have developmental delay and intellectual disability. To date, more than 100 cases have been described in the literature. MFDGA is caused by heterozygous variants in the *EFTUD2* gene. Considering the risk of a poor neurodevelopmental prognosis and the possibility of prenatal genetic diagnosis, MFDGA should be prenatally evocated.

Given the few reports of MFDGA prenatal findings, we report in this study, prenatal and autopsy findings of a fetus with MFDGA prenatally suspected and genetically confirmed after termination of pregnancy. We also analyze findings of the only six fetuses reported in the literature, to better characterize the prenatal clinical spectrum attributed to MFDGA. The seven pregnancies were characterized by ultrasound anomalies. Five pregnancies presenting a serious cerebral malformation, isolated or associated to other ultrasound anomalies, were terminated. The autopsy, performed on three of these five fetuses, had allowed a finer clinical diagnosis. A *EFTUD2* mutation was found by molecular screening in all cases.

To the best of our knowledge, no MFDGA prenatal criteria have been established, but several of postnatal signs could be antenatally seen if specifically and carefully searched. We propose to identify ultrasound prenatal signs that should lead to MFDGA diagnosis.

x28357 : Etude des conséquences des variants faux-sens identifiés dans le gène AGO1 dans les troubles du neurodéveloppement

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Clarisse Delvallee (1), Sarah Baer (2), Audrey Schalk (3), Léa Sanna (1), Valérie Skory (1), Peggy Tilly (1), jeremie courraud (1), Nathalie Drouot (1), cliniciens généticiens (4), Damien Plassard (5), Bénédicte Gerard (6), Jean-Louis Mandel (7), Juliette Godin (1), Amélie Piton (7)

1. igbmc, igbmc, Illkirch, France

2. igbmc, igbmc, Strasbourg, France

3. Laboratoires de diagnostic génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

4. Margot A. Cousin, Nikita R. Dsouza, Thomas D. Challman, Karen E. Wain, Zöe Powis, Kelly Minks, MS, Aurélien Trimouille, Eulalie Lasseaux, Didier Lacombe, Chloé Angelini, Vincent Michaud, Julien Van-Gils, Nino Spataro, Anna Ruiz, Elizabeth Gabau, Elliot Stoleran, Camerun Washington, Raymond J. Louie, Brendan C Lanpher, Jennifer L. Kemppainen, A. Micheil Innes, R. Frank Kooy, Marije Meuwissen, Alice Goldenberg, François Lecoquierre, Gabriella Vera, Karin E M Diderich, Beth Rosen Sheidley, Christelle Moufawad El Achkar, Meredith Park, MS17, Fadi F. Hamdan, Jacques L. Michaud, Ann J. Lewis, MD, Christiane Zweier, André Reis, Matias Wagner, Heike Weigand, Hubert Journal, Boris Keren, Sandrine Passemard, Cyril Mignot, Koen L.I. van Gassen, Eva H. Brilstra, Gina Itzikowitz, Emily O'Heir, Jake Allen, Kirsten A. Donald, , Bruce R. Korf, Tammi Skelton, Michelle L Thompson, Nathaniel H. Robin, Natasha Rudy, William B. Dobyns, MD37, Kimberly Foss, Yuri A Zarate, Katherine A. Bosanko, Yves Alembik, Benjamin Durand, Frédéric Tran Mau-Them, Emmanuelle Ranza, Xavier Blanc, Stylianos E. Antonarakis, Kirsty McWalter, Erin Torti, MS, Francisca Millan, Amy Dameron, Mari J. Tokita, Michael T. Zimmermann, Eric W. Klee, serives de génétique médicale, toutes, France

5. plateforme genomeast, IGBMC, illkirch, France

6. Laboratoire de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, , Strasbourg, France

7. Département de neurogénétique médecine translationnelle, IGBMC, Illkirch, France

Mots clefs : AGO1, faux-sens, de novo, troubles du neurodéveloppement, précurseurs neuronaux

Résumé :

AGO1 est une protéine de liaison à l'ARN (RBP) de la famille des protéines Argonaute appartenant au complexe RISC et impliquée dans la répression post-transcriptionnelle médiée par des petits ARN non codants type microARN. D'autres rôles, notamment nucléaires (épissage, etc), ont également été rapportés pour les protéines AGO.

Des délétions englobant les gènes *AGO1* et *AGO3* (Tokita et al. 2015) et des variants du gène *AGO2* (Lessel et al, 2020) ont déjà été rapportés comme responsable de troubles du neurodéveloppement. Le laboratoire a de son côté rapporté le cas de 28 patients porteurs de variants dans *AGO1* et présentant des phénotypes similaires à ceux des individus avec variants dans *AGO2* (Schalk et al, BioRxiv 2020). Au total, 15 variants *de novo* faux-sens ou indels en phase ont été identifiés dans *AGO1*, dont certains récurrents. Ces variants pourraient déstabiliser la dynamique de conformation de la protéine AGO1 et affecter sa capacité à réguler ses ARNm cibles.

Afin de déterminer plus précisément l'effet des variants faux-sens, nous avons utilisé différents modèles *in vitro* et *in vivo* où soit AGO1 wild-type a été inactivé soit AGO1 muté a été surexprimé. Nous avons pu montrer que les variants faux-sens n'affectaient ni la stabilité ni la localisation d'AGO1. Des co-immunoprécipitations couplées à la spectrométrie de masse ou à un Western Blot ont permis de montrer que les protéines mutantes ne présentent pas de défaut d'interaction avec les partenaires connus d'AGO1 tels que la protéine DICER1, et ont mis en évidence de nouveaux partenaires. Nous avons montré qu'une inactivation d'AGO1 par siRNA n'affecte pas la capacité de précurseurs neuronaux humains à proliférer, mais aurait tendance à impacter le processus de différenciation neuronale induite par l'acide rétinoïque dans des cellules Neuro2A. Des analyses de transcriptomiques (RNAseq) ont été réalisées sur les précurseurs neuronaux inactivés et montrent des variations d'expression et d'épissage de certains ARNm. En parallèle des approches *in vitro* menées sur les lignées cellulaires, nous avons exploré l'effet de l'inactivation d'*Ago1* dans les progéniteurs neuronaux d'embryons de souris par l'électroporation *in utero*. Les premiers résultats ne montrent un effet que très minime sur le développement des progéniteurs neuronaux. Ces résultats, associés au fait que des variants à des positions conservées dans *AGO1* et *AGO2* mènent aux mêmes phénotypes cliniques, suggèrent une redondance fonctionnelle entre AGO1 et AGO2 au cours du développement cortical, ce qui reste à explorer.

Les différentes approches *in vitro* et *in vivo* réalisées pour comprendre l'effet des faux-sens dans *AGO1* devraient nous éclairer sur comment et pourquoi un mauvais fonctionnement de la protéine AGO1 impacte le développement du cerveau et nous permettre de mettre en place un test fonctionnel pour les nouveaux variants faux-sens qui seront identifiés dans ce gène.

x28358 : Corrélation entre variants du gène *TNXB* et la coexistence de 2 types de syndromes d'Ehlers-Danlos dans une même famille

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Corinne METAY (1, 2), Valérie ALLAMAND (2, 3), Valérie JOBIC (1), Corine GARTIOUX (2), Maud BEUVIN (2), Karelle BENISTAN (4, 5), Pascale RICHARD (1, 6)

1. UF de cardiogénétique et Myogénétique, Centre de Génétique Moléculaire et Chromosomique, APHP, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France

2. Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France

3. Unit of Muscle Biology, Department of Experimental Medical Science, Lund University, Lund, Suède

4. Centre de référence des Syndromes d'Ehlers-Danlos non vasculaires, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France

5. INSERM U1179, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Montigny-le-Bretonneux, France

6. Sorbonne Université, INSERM UMR_S 1166 et ICAN Institute, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : *TNXB*, Syndromes d'Ehlers-Danlos

Résumé :

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) forment un groupe de maladies du tissu conjonctif, hétérogène du point de vue clinique et génétique. Leur classification récente (Malfait et al., 2017) différencie 13 sous-types suivant des critères cliniques majeurs et mineurs. Parmi eux, les types classique, classique-like (SEDcl), vasculaire et hypermobile (SEDh) sont les plus fréquents. Les défauts génétiques conduisant à la majorité de ces sous-types sont identifiés sauf pour le SEDh.

Cette étude porte sur une famille dont 5 patients ont été suivis dans un Centre de référence des SED non vasculaires. Notre laboratoire a réalisé le séquençage haut débit (NGS) d'un panel de gènes associés aux myopathies rétractiles. Chez le cas index, deux variants hétéro-alléliques du gène *TNXB* ont été identifiés : c.12186_12187delTT,p.(Asp4063Trpfs*40) dans l'exon 40 et un CNV consistant en la délétion des exons 33 à 44. Cette patiente présente les critères cliniques du SEDcl: hyperextensibilité cutanée, peau veloutée, très fragile sans cicatrice atrophique, hématomes spontanés ou extensifs, vergetures, hyperlaxité articulaire généralisée avec instabilité articulaire, luxation congénitale de hanches, scoliose et prolapsus valvulaire mitral.

La délétion 33-44 est héritée de la mère décrite comme pauci-symptomatique avec une légère hyperlaxité articulaire. Le variant c.12186_12187delTT,p.(Asp4063Trpfs*40) est transmis par le père présentant des troubles du spectre de l'hypermobilité. Il est porté par une sœur du cas index montrant un tableau clinique moins marqué, de SEDh: hyperlaxité et instabilité articulaire, vergetures, peau hyperextensible et veloutée, vergetures, prolapsus génital et constipation. Son fils hétérozygote pour ce variant présente également un SEDh.

Le gène *TNXB* code pour la ténascine X (TNX), un composant essentiel de la matrice

extracellulaire. Son déficit, dû à des variants bi-alléliques, est impliqué dans le SEDcl. Cependant, malgré une clinique clairement définie, les patients atteints restent sous-diagnostiqués en raison (1) d'une analyse moléculaire délicate (présence du pseudogène *TNXA* très homologue avec la partie C-terminale de *TNXB*) et (2) du dosage de la TNX dans le serum/plasma non disponible en routine à ce jour. Concernant le SEDh, son étiologie génétique reste encore à éclaircir, des diminutions d'expression de la TNX ayant été décrites sans variant causal *TNXB* clairement détecté.

Nous décrivons dans cette étude 2 variants rares du gène *TNXB* non rapportés dans les bases de données (LOVD, HGMD Pro), de fréquence allélique non connue (GnomAD). Des tests fonctionnels sur biopsie cutanée et sera/plasma de ces patients permettront de déterminer les niveaux d'expression de la TNX. Les corrélations avec les phénotypes SEDcl et SEDh seront discutées.

En conclusion, le diagnostic moléculaire, certes délicat, est essentiel dans la détermination exacte du type de SED pour une prise en charge médicale optimale et un conseil génétique adapté.

x28359 : Owey et ghfcDB : des outils informatiques novateurs permettant l'intégration, le partage et la visualisation de données cliniques, génétiques et d'imagerie cérébrale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Simon Malesys (1), Florence Campana (2), Freddy Cliquet (1), Claire Leblond (1), Alexandre Mathieu (1), Frédérique Amsellem (1), Anna Maruani (1), Aline Vitrac (1), Clara Moreau (1), Nicolas Traut (1), Roberto Toro (1), Aline Lefebvre (1), Stéphane Fournier (2), Thomas Bovagnet (2), Thomas Rolland (1), Richard Delorme (1), Thomas Bourgeron (1)

1. GHFC, Institut Pasteur, Paris, France
2. DSI, Institut Pasteur, Paris, France

Mots clefs : autisme, TSA, génétique, génomique, séquençage, neuroscience, clinique, base de données, visualisation

Résumé :

Le laboratoire Génétique Humaine et Fonctions Cognitives (GHFC) et le centre InvoAND explorent un grand nombre de patients, d'apparentés et de témoins pour comprendre les mécanismes de l'autisme et des troubles neurodéveloppementaux. Les données étudiées sont recueillies au sein de milliers de familles, regroupées en cohortes provenant de projets nationaux et européens.

Il s'agit de données volumineuses et hétérogènes, car des données démographiques, cliniques, génétiques et d'imagerie cérébrale sont acquises pour chaque individu et analysées par des cliniciens, généticiens et bio-informaticiens. Afin que les chercheurs puissent exploiter ces données conjointement et les intégrer dans des analyses multidisciplinaires, il est nécessaire de les centraliser et de les partager de façon simple mais sécurisée.

Afin de répondre à ce besoin, GHFC et la Direction Sécurité Informatique de l'Institut Pasteur ont récemment développé 2 plateformes informatiques, dont une Cloud, accessibles via de simples URL. La base de données ghfcDB, à usage interne, permet la visualisation des données. Owey permet la centralisation et le partage des données entre partenaires européens sans délai, au fil des acquisitions et analyses.

Concernant ghfcDB, les données sont harmonisées puis mises en place dans une base de données qui fournit une interface simple d'utilisation permettant de rechercher les individus ou les échantillons désirés. Les informations cliniques et démographiques ainsi obtenues sont affichées de façon tabulaire. Certaines d'entre elles - comme les données de Quotient Intellectuel, d'ADI ou de SRS - sont visualisables via des violin plots représentant un individu donné dans une cohorte. Les données de séquençage sont visualisables grâce au "genome browser" IGV permettant la navigation dans les fichiers de génome, d'exome et de puces à ADN. Il est également possible de comparer les séquences de plusieurs membres d'une même famille, permettant de confirmer rapidement la nature et l'origine d'une mutation : héritée ou de novo. Un profiling des patients combinant le score polygénique, les variations rares et délétères et les variations de structures est en cours développement.

Concernant OWEY, c'est un *data lake* ouvert hors de l'Institut Pasteur permettant la collaboration entre chercheurs situés dans des zones géographiques éloignées. Il apporte une solution aux défis posés par le partage de données multidisciplinaires et volumineuses de patients (sécurité et confidentialité de la donnée, respect des consentements, structuration et documentation pour que les données soient exploitables). En permettant à des partenaires situés dans des pays voire des continents différents d'analyser ensemble des données sensibles, de large volume et hétérogènes, il est un outil prometteur

pour la médecine de précision notamment. A noter que nos outils offrent un accès par voie programmatique en sus de l'interface graphique, permettant d'automatiser les opérations.

Pièce jointe : abstract-ghfdb-owey.docx

x28360 : Premiers résultats du diagnostic moléculaire des hypercholestérolémies et hypocholestérolémies familiales au CHU de Nantes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Adeline Goudal (1), Bertrand Cariou (2, 3), Antoine Rimbert (3), Mathilde Giraud (1), Delphine Quinquis (1), Ingrid Ricordeau (1), Stéphane Bezieau (1), Sandrine Laboureaux-Soares (4), Mathilde Di Filippo (5), Pierre Boisseau (1)

1. Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
2. Service d'Endocrinologie, CHU de Nantes, Nantes, France
3. Université de Nantes, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, F-44000 Nantes, France, Nantes, France
4. Service d'Endocrinologie, CHU d'Angers, Angers, France
5. UF Dyslipidémies, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

Mots clefs : Hypercholestérolémie familiale, séquençage haut-débit, gènes entiers, variants introniques profonds

Résumé :

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une pathologie génétique fréquente (1/300 naissances) qui se transmet selon des formes dominantes ou récessives. Huit gènes sont connus à ce jour comme responsables de cette pathologie (*LDLR*, *PCSK9*, *APOB*, *APOE*, *ABCG5*, *ABCG8*, *LDLRAP1*, *LIPA*) avec une large prépondérance des gènes *LDLR* et *APOB* (98% des variants pathogènes trouvés).

Devant la demande importante à Nantes et dans l'ouest de la France ainsi que le manque de laboratoires au niveau national réalisant ce diagnostic moléculaire, nous avons décidé de mettre en place un panel de gènes par séquençage haut-débit (SHD) répondant à ce besoin. Les gènes responsables d'hypocholestérolémies récessive et dominante, dont certains sont chevauchants aux gènes d'HF (*ANGPTL3*, *LIMA1*, *MTTP*, *SAR1B*), ont été également inclus. En raison de la présence fréquente de grands réarrangements et d'un rendement diagnostique d'environ 40% en analysant les régions codantes, nous avons décidé d'avoir une approche gènes entiers pour ces 12 gènes de diagnostic pour pouvoir caractériser précisément les bornes de ces réarrangements et évaluer la présence de variants pathogènes introniques profonds. Les fréquences dans gnomAD et dans notre cohorte de ces variants introniques sont revues régulièrement pour les reclasser selon la nomenclature ACMG et ainsi déterminer les variants uniques à tester par études fonctionnelles et de ségrégation afin d'évaluer leur implication dans la pathologie.

Une étude clinico-biologique est réalisée en amont du diagnostic moléculaire par un bilan lipidique et l'établissement du score DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) qui permet de faire une étude phénotype/génotype précise.

Deux cent patients (uniquement des hypercholestérolémies) ont été séquencés à ce jour et nous avons retrouvé 46% de variants pathogènes classés ACMG 4 ou 5 dans les gènes *LDLR*, *APOB* et *PCSK9*. Les variants scorés ACMG 3 sont également rendus avec une demande d'étude de ségrégation familiale afin de caractériser leur effet potentiellement pathogène. Deux CNV (variants en nombre de copies) ont été retrouvés avec une caractérisation des bornes parfaite par le SHD et leur confirmations facilitées par séquençage Sanger.

x28362 : Etat d'avancement de l'étude nationale TUMOSPEC : Risques de cancer dans les familles où ségrège un variant délétère ou probablement délétère dans un gène de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Sarah Bonnet-Boissinot (1), Juana Beauvallet (1), Dorothée Le Gal (1), Marie-Gabrielle Dondon (1), Olivier Caron (2), Fabienne Lesueur (1), Nadine Andrieu (1), Séverine Eon-Marchais (1)

1. Inserm U900, Institut Curie - PSL Research University - Mines ParisTech, Paris, France
2. Service d'Oncologie Génétique, Institut de Cancerologie Gustave Roussy, Villejuif, France

Mots clefs : cancer du sein et de l'ovaire, estimation du risque de cancer, prédisposition génétique, test multigènes, variant**Résumé :**

Les tests génétiques sont aujourd'hui intégrés à la pratique clinique en oncogénétique pour adapter la prise en charge des personnes à haut risque de cancer et de leur famille. Depuis quelques années, de « nouveaux » gènes de prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire ont été identifiés et sont analysés en parallèle de *BRCA1* et *BRCA2*. Le bénéfice clinique de l'analyse de la plupart de ces gènes reste cependant à évaluer. En 2017, le Groupe Génétique et Cancer d'Unicancer (GGC) en collaboration avec la Plateforme d'Investigation en Génétique et Épidémiologie (PIGE, Inserm U900) a mis en place l'étude d'épidémiologie génétique familiale et nationale TUMOSPEC (« TUMOR SPECTrum »).

L'objectif de TUMOSPEC est d'estimer les risques de cancer dans ces familles où ségrège un variant prédit « pathogène » dans l'un des gènes d'un panel incluant 24 gènes de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire autre que *BRCA1* et *BRCA2*. Le panel TUMOSPEC est composé de 14 gènes dits de « recherche » dont le bénéfice clinique est incertain (*ATM*, *BAP1*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *FANCM*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *RAD50*, *RAD51B*, *STK11*, *RINT1* et *XRCC2*) et 10 gènes dits « actionnables » pour lesquels des recommandations spécifiques de prise en charge ont été définies (*PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D* et *TP53*). Les cas index sont inclus consécutivement parmi les patients testés en routine en France dans le réseau GGC. Les apparentés du premier et second degré et les cousins des porteurs de variant d'intérêt sont invités à participer qu'ils soient atteints de cancer ou non. Pour chaque apparenté une analyse ciblée sur le variant familial est réalisée. Chaque participant répond à un questionnaire épidémiologique sur ses antécédents médicaux et son exposition à divers facteurs de risque. Les données génétiques (dont les données de séquençage), cliniques, familiales et épidémiologiques sont collectées et centralisées par la PIGE.

La phase pilote de l'étude TUMOSPEC, terminée en décembre 2019 après trois années d'inclusion, a montré que la logistique est bien adaptée aux contraintes cliniques et de laboratoire et que la collaboration entre les partenaires (cliniciens, biologistes, centre de coordination et participants) est efficace. Cette phase a permis de démontrer la faisabilité de TUMOSPEC (Lesueur et al. *Cancers* 2021), qui se poursuit à une plus grande échelle.

Aujourd'hui, 47 consultations d'oncogénétique et 17 laboratoires de diagnostic moléculaire participent à l'étude. Au total, 6 855 cas index ont été recrutés et 1 171 apparentés ont été inclus. Un état d'avancement sera présenté après plus de 4 années d'inclusions.

TUMOSPEC contribuera au transfert de l'analyse de ces gènes de la recherche au soin et à terme, à la rédaction de recommandations de prise en charge des porteurs et non porteurs de ces

variants rares prédits comme délétères et possiblement pathogènes détectés lors des tests multigènes.

Pièce jointe : Abstract_Tumospec_assises-2022.pdf

x28363 : Les duplications 5q31 impliquant le gène PURA sont responsables d'un trouble du neurodéveloppement

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Noémie Celton (1), Lara Kerbellec (1), Céline Pebrel-Richard (2), Matthieu Egloff (3), Caroline Navarro (4), Brigitte Gilbert-Dussardier (3), Frédéric Laumonier (1, 5), Sandrine Vonwill (1), Médéric Jeanne (1, 5)

1. Service de Génétique, CHRU Tours, Tours, France
2. Service de Génétique, CHU Clermont-Ferrand, Clermont Ferrand, France
3. Service de Génétique, CHU Poitiers, Poitiers, France
4. Pédiatrie, CH de Moulins, Moulins, France
5. UMR INSERM 1253 iBrain, Université de Tours, Tours, France

Mots clefs : duplication 5q31, PURA, neurodéveloppement

Résumé :

Le gène *PURA* code une protéine de liaison à l'ARN impliquée dans la régulation transcriptionnelle et le transport des ARNm dans les cellules neuronales. Des délétions 5q31 emportant le gène *PURA* ainsi que des variants ponctuels ont été identifiés chez des patients présentant un trouble du neurodéveloppement (TND) syndromique. En effet, l'haploinsuffisance de ce gène est responsable du syndrome PURA caractérisé par un TND avec hypotonie et déficience intellectuelle modérée à sévère, parfois associé à des manifestations épileptiques, des mouvements anormaux ainsi que des difficultés d'alimentation et des problèmes respiratoires (Reijnders MRF *et al.*, GeneReviews, 2017). A notre connaissance, une seule duplication 5q31 d'environ 3,3 Mb impliquant *PURA* a été rapportée dans la littérature associée à un trouble neurodéveloppemental (Rosenfeld JA *et al.*, Am J Med Genet A. 2011).

Nous rapportons quatre nouveaux patients non apparentés porteurs d'une duplication 5q31 de 730 kb à 3,5 Mb impliquant *PURA*. Il s'agit de duplications absentes des bases contrôles et morbides. Ces quatre patients présentent un TND avec un décalage global des acquisitions, une déficience intellectuelle et de manière inconstante des mouvements anormaux et une avance staturopondérale. Aucun patient n'a présenté d'hypotonie, de difficulté d'alimentation ou de problème respiratoire. Enfin, il n'a pas été mis en évidence d'élément dysmorphique reconnaissable chez ces quatre individus.

Ces 5 cas rapportés suggèrent que les duplications 5q31, comme les délétions, sont responsables d'un trouble neurodéveloppemental. Toutefois, elles sont plus rares et leur présentation clinique diffère des délétions. En effet, les difficultés neurodéveloppementales semblent moins importantes et plus isolées. A noter qu'un des patients décrit dans notre étude présente des mouvements anormaux comme cela est rapporté dans les délétions. La région minimale critique établie à partir de ces cinq patients mesure environ 530 kb et contient 6 gènes OMIM (*NRG2*, *PURA*, *PFDN1*, *HBEGF*, *SLC4A9* et *ANKHD1*), dont seul *PURA* est aujourd'hui associé à une pathologie humaine, en particulier aux TND en cas de perte de fonction. Sans évidence actuelle, la surexpression de *PURA* joue possiblement un rôle important dans le phénotype neurodéveloppemental des patients.

Des études supplémentaires et la caractérisation d'une plus large série de patients sont nécessaires afin de mieux définir le spectre des manifestations cliniques associées aux duplications 5q31 impliquant *PURA*. D'un point de vue physiopathologique nous envisageons également d'étudier l'impact de la surexpression de *PURA* sur un modèle de culture primaire de neurones.

x28365 : Caractérisation fonctionnelle de variants dans DGKK, un nouveau gène de déficience intellectuelle ?**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Oktay CAKIL (1), Nathalie DROUOT (1), Patrick EDERY (2), Amélie PITON (1), Hervé MOINE (1)

1. Médecine translationnelle et neurogénétique, IGBMC, Illkirch-Graffenstaden, France

2. Service de génétique, CHU, Lyon, France

Mots clefs : DGKK, variants, déficience intellectuelle, cardiomyopathie, syndrome de l'X fragile**Résumé :**

Les diacylglycérol kinases (DGK) constituent une famille de 10 isoenzymes responsables de la conversion du diacylglycérol (DAG) en acide phosphatidique (PA), deux lipides essentiels de la signalisation cellulaire. Les DGK, en contrôlant l'équilibre entre DAG et PA, régulent un nombre important de processus physiologiques et sont suspectées d'être impliquées dans différentes pathologies (troubles neurologiques, cancers, diabète de type 2,...). L'expression des DGK est relativement ubiquitaire mais certaines DGK sont majoritairement exprimées dans le cerveau ce qui suggère un rôle important pour les fonctions neurologiques. Par ailleurs, l'expression des différentes DGK varie en fonction des structures du cerveau suggérant une fonction neuronale propre à chacune. Dans les neurones, le DAG est principalement produit après activation des récepteurs couplés à protéine G, comme les récepteurs mGluRI. Ainsi, en contrôlant le niveau de DAG et de PA, les DGK jouent un rôle dans la modulation de la plasticité et de la transmission synaptique.

L'équipe a montré précédemment que dans le syndrome de l'X fragile (FXS), l'absence d'expression de la protéine FMRP conduit à un défaut d'expression de la protéine DGK kappa (DGKK) associé à une dérégulation de la balance entre DAG et PA dans le cerveau de patients FXS et de la souris modèle du FXS (*Fmr1*-KO). La déplétion de DGKK dans le cerveau de souris sauvages reproduit les phénotypes de la souris *Fmr1*-KO (Tabet et al. 2016) et la réexpression de DGKK avec des virus adeno-associés (AAV) dans la souris *Fmr1*-KO corrige ses phénotypes comportementaux (Habbas et al. en révision). Ces données suggèrent que la dérégulation de DGKK contribue de manière prépondérante aux manifestations cliniques du FXS.

Jusqu'à présent, le gène *DGKK* n'a jamais été directement associé à une pathologie, potentiellement en raison de son annotation jusqu'à récemment comme gène non-codant. Des analyses récentes d'exomes de patients (Laboratoire diagnostique génétique Strasbourg et programme GeneMatcher) ont permis de mettre en évidence des variants faux-sens de *DGKK* chez des patients non apparentés atteints de troubles neurologiques (déficience intellectuelle, épilepsie, microcéphalie...) et chez un patient présentant une cardiomyopathie. L'analyse fonctionnelle sur ces variants dans un système cellulaire en comparaison avec des délétions de *DGKK* réalisées dans ses domaines catalytiques a mis en évidence une altération variable de la localisation cellulaire de la protéine DGKK. Des analyses d'activité en cours visent à établir une relation phénotype-génotype pour ces différents variants. L'ensemble de nos données suggèrent l'implication de *DGKK* dans les fonctions neurologiques et cardiaques.

Références :Tabet et al. 2016 : <http://doi.org/10.1073/pnas.1522631113>Habbas et al. en révision : <http://doi.org/10.1101/2021.04.14.439810>

x28367 : Caractérisation moléculaire d'une duplication de l'exon 11 du gène PALB2 détectée dans 2 familles de cancer du sein**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Ahmed Bouras (1), Cyril Lafaye (1), Mélanie Leone (1), Amélie Finat (1), Chantal Ghaemmaghami (1), Sandra Fert-Ferrer (2), Tanguy Martin-Denavit (1, 3), Alain Calender (1), Nadia Boutry-Kryza (1)

1. service de génétique, Hospices civils de Lyon, Lyon, France
2. service de génétique, Centre Hospitalier Métropole Savoie, Chambéry, France
3. Centre de génétique médicale, Alpigène, Lyon, France

Mots clefs : HBOC, PALB2, NGS, grands réarrangements**Résumé :**

Les variants pathogènes du gène *PALB2* sont retrouvés dans environ 1% des familles criblées pour syndrome de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire (syndrome HBOC). Parmi ces variants, sont retrouvés des grands réarrangements dont des duplications intragéniques. Nous présentons ici 2 familles pour lesquelles une duplication de l'exon 11 du gène *PALB2* a été mise en évidence et dont les conséquences sur l'ARN et les points de cassure génomiques ont été caractérisés. Pour ces 2 familles, la duplication a été retrouvée en utilisant le kit de capture Hereditary Cancer Solution (HCS) commercialisé par Sophia Genetics étudiant les 13 gènes principaux impliqués dans le syndrome HBOC et définis par le Groupe Génétique et Cancer en 2017. La duplication a été confirmée par technique MLPA. L'analyse ARN par RT-PCR et séquençage a révélé une duplication en tandem aboutissant à la synthèse d'une protéine tronquée permettant le classement de cette anomalie en variant délétère. L'analyse des points de cassure génomique par long range PCR et séquençage Sanger a montré les mêmes points de cassure pour ces 2 familles non apparentées. Les points de cassure sont localisés au sein d'éléments Alu. Le variant délétère ainsi caractérisé c.3114-811_3202-1756dup r.3114_3101dup p.(Gly1068Glufs*14) apparaît donc comme une mutation récurrente dans la région. D'un point de vue phénotypique, la duplication a été mise en évidence pour le premier cas index chez une femme ayant présenté un cancer du sein triple négatif à 36 ans. Le second cas index est un homme ayant présenté de façon synchrone à 59 ans un carcinome mammaire infiltrant non spécifique et un cancer de la prostate. Les mutations délétères du gène *PALB2* sont principalement associées à un sur-risque de cancer du sein mais le spectre phénotypique semble être plus large.

Pièce jointe : Abstract poster duplication exon 11 PALB2.docx

x28370 : Etude des performances de GATK4 dans la détection des CNV.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marina Konyukh (1, 2), Leonardo Gigante (1, 2), Melchior De Giraud D'Agay (1, 2), Véronique Ivashchenko (1, 2), Frédéric Tran Mau-Them (1, 2), Antonio Vitobello (1, 2), Hana Safraou (1, 2), Ange-Line Bruel (1, 2), Anne-Sophie Denommé-Pichon (3, 2), Christophe Philippe (1, 2), Laurence Faivre (1, 4), Yannis Duffourd (1, 2)

1. UMR1231 GAD Inserm , Université Bourgogne-Franche Comté , Dijon, France
2. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares – FHU-TRANSLAD , CHU Dijon Bourgogne , Dijon, France
3. UMR1231 GAD Inserm , CHU Dijon Bourgogne , Dijon, France
4. Centre de Référence maladies rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » – centre de génétique – FHU-TRANSLAD, CHU Dijon Bourgogne , Dijon, France

Mots clefs : CNV, GATK4, NGS, maladies rares, bioinformatique

Résumé :

La détection de variations du nombre de copies (CNV) fait partie des tests importants dans la prise en charge des patients atteints de maladies rares. La baisse du coût du séquençage à haut débit (NGS) et son accessibilité ont permis à un plus grand nombre de patients de bénéficier du séquençage de l'exome (WES) comme analyse de première intention. La détection des CNV à partir de données de WES est possible mais reste difficile, notamment en raison de la non-contiguité des exons séquencés et des variations de profondeurs dues aux technologies de capture.

Pour pouvoir répondre à cette complexité d'analyse des CNV à partir des données de WES, différents outils bioinformatiques ont été développés. XHMM, qui se base sur l'analyse de la profondeur de couverture, a été l'un des premiers outils à être proposé au début des années 2010 et s'est largement répandu dans la pratique courante. Notre travail s'est donc focalisé sur l'évaluation des performances de l'outil en libre accès GATK4 comparé à l'outil XHMM, dans la détection de CNV à partir de données de séquençage d'exome, appliqué aux maladies rares.

Un total de 95 patients a été extrait de notre base de données locale, ceux-ci ont été sélectionnés pour constituer une cohorte de contrôles positifs. Chaque patient présentait au moins un CNV détecté par XHMM confirmé secondairement par une méthode moléculaire de référence (qPCR ou séquençage de Sanger).

XHMM avait détecté une médiane de 53 CNVs par patient, alors que GATK4 en a détecté une médiane de 1352. La distribution des tailles moyennes des CNV détectés est de 18kb pour XHMM et de 123kb pour GATK4. Après interprétation des résultats, 100 % des CNV d'intérêt ont été retrouvés par GATK4. Il reste important de constituer des étapes de filtres pour raffiner la liste des événements d'intérêt pouvant contribuer à expliquer le phénotype du patient.

L'analyse préliminaire des performances de GATK4 comparé à XHMM, dans la détection de CNV à partir de données de séquençage d'exome, appliqué aux maladies rares, montre que les performances de GATK4 sont au moins équivalentes à celle de XHMM en ce qui concerne la détection d'événements rares. Il reste cependant à évaluer la sensibilité et la spécificité de GATK4. Pour cela, nous avons constitué une cohorte de 832 patients extraits également de notre base de données et pour lesquels aucune cause moléculaire en lien avec le phénotype du patient n'avait été détectée précédemment.

L'interprétation ces données plus approfondie est en cours. A l'issue de ces travaux nous espérons identifier des CNV supplémentaires permettant d'établir de nouveaux diagnostics pour cette cohorte de patients atteints de maladies rares.

Pièce jointe : Abstract_GATK4.docx

x28371 : Etat des lieux sur les outils d'interprétation des variants faux-sens

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Wilfrid Carre (1, 2), Charles Brottier (1), Artem Kim (1, 2), Manuel Lebeurrer (3), Marie Faucher (1, 2), Marie Beaumont (1), Houda Hamdi-Roze (1), Christele Dubourg (1, 2), Marie De Tayrac (1, 2)

1. Laboratoire de génétique moléculaire et génomique, CHU Pontchaillou, Rennes, France

2. UMR 6290 CNRS, IGDR, Univ Rennes1, Rennes, France

3. GCS HUGO équipe DIAGHO, Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU Pontchaillou, Rennes, France

Mots clefs : Variant Faux-sens, Score, Prédiction, Bioinformatique

Résumé :

Les performances croissantes de l'analyse des données de séquençage à haut débit, notamment celles de l'exome, ont permis des avancées majeures dans la caractérisation des maladies à transmission mendélienne. Dans le cadre du diagnostic clinique, l'effet délétère d'un variant génétique peut être estimé par une multitude d'outils bio-informatiques (algorithmes et scores de prédiction), chacun fondé sur des méthodologies, des jeux de données et des modèles d'entraînement différents. Ces outils fournissent des arguments computationnels pour l'identification des variants faux-sens pathogènes. Bien que ces outils visent à faciliter l'interprétation des variants, ils peuvent aboutir à des prédictions divergentes. Il n'existe pas de consensus sur le choix des outils ou combinaisons d'outils à privilégier, et il peut devenir difficile pour les biologistes d'identifier ceux qu'il convient d'utiliser dans un contexte diagnostique spécifique.

Dans cette étude, nous avons donc essayé d'établir la pertinence de ces différents scores de prédiction dans le cadre de nos analyses. Pour ce faire nous avons utilisé l'ensemble des données issues des analyses NGS réalisée au sein du laboratoire. Les variants dont la fréquence en population était supérieure à 5% ont été considérés comme polymorphismes et ceux rendus en classe 4 et 5 comme pathogènes. Les scores de 17 outils de prédiction sur ces deux sets de variants ont alors été utilisés pour établir leur pertinence dans notre contexte diagnostique.

Les différents outils ont tout d'abord été regroupés en cluster sur la base d'une Classification hiérarchique sur les prédictions catégorielles. Une analyse des différents scores sur la base des calculs de leurs AUC (Area Under the Curve) issues des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) a ensuite permis d'optimiser les seuils des différents outils et d'identifier les scores redondants et / ou moins performants. Nous avons alors pu tester différentes stratégies pour déterminer un nombre restreint de scores conduisant à une conclusion diagnostique pertinente.

Pièce jointe : Abstract-assises_Scores.WC.docx

x28372 : Diagnostic prénatal de dysgénésie gonadique et cardiopathie : Mise en évidence d'un dérivé de translocation des bras courts des chromosomes X et Y

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Chloé PUISNEY-DAKHLI (1), François PETIT (2), Frederic PARISOT (2), Valérie SAGNES (1), Julie GREVOUL-FESQUET (3), Dima JOUNI (1), Mathilde WEBER (4, 5), Gérard TACHDJIAN (1), Nelly FRYDMAN (1), Jelena MARTINOVIC (5), Aline RECEVEUR (1)

1. Laboratoire de Cytogénétique, Service d'Histologie, Embryologie, Cytogénétique, Hopital Antoine Bécère, GHU Paris Saclay, AP-HP, Clamart, France
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Hopital Antoine Bécère, GHU Paris Saclay, AP-HP, Clamart, France
3. Service de Gynécologie Obstétrique, Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essones, France
4. Service de Gynécologie Obstétrique, Hopital Antoine Bécère, GHU Paris Saclay, AP-HP, Clamart, France
5. Unité de Foetopathologie, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hopital Antoine Bécère, GHU Paris Saclay, AP-HP, Clamart, France

Mots clefs : dysgénésie gonadique, cardiopathie, der(Y), t(X;Y)

Résumé :

Les dérivés de translocations impliquant les chromosomes X et Y sont rares et peuvent générer une disomie fonctionnelle partielle du bras court du chromosome X. La conséquence d'un déséquilibre secondaire à un tel dérivé de translocation peut provoquer une réversion sexuelle, du fait de la présence du locus « dosage sensitive sex reversal » (*DSS*), ainsi qu'à des anomalies congénitales multiples.

Nous rapportons ici le cas d'un fœtus de sexe échographique féminin, adressé au centre pluridisciplinaire de diagnostic anténatal pour l'exploration d'une cardiopathie complexe. L'analyse par CGH-array a mis en évidence un gain de 48 Mb du bras court du chromosome X et une perte de 34 Mb du bras long du chromosome Y. Le caryotype et la FISH à partir des cellules amniotiques ont mis en évidence un caryotype déséquilibré présentant une mosaïque cellulaire avec une population majoritaire (65 %) de cellules 46,XX et une population minoritaire (35 %) de cellules 46,X,der(Y)t(X;Y)(p11.23;q11.22). L'examen foetopathologique et l'étude histologique des gonades ont mis en évidence une dysgénésie ovarienne avec absence de follicules primordiaux à 21 semaines d'aménorrhée. Le chromosome dérivé de l'Y comporte le bras court du chromosome Y associé à un segment de bras court de l'X dont l'absence d'inactivation (rendu impossible par l'absence de XIST) conduit à une disomie fonctionnelle associée à une surreprésentation de certains gènes. En dépit de la présence du locus SRY, on note une absence de virilisation des organes génitaux. En effet, les organes génitaux externes sont de type féminin et l'utérus et les ovaires sont présents. Ces caractéristiques féminines pourraient être expliquées par la présence de deux copies actives de *NR0B1* (*DSS*) dont le surdosage inhibe le processus du déterminisme sexuel masculin. Il existe un mosaïcisme 46,XX/46,X,der(Y)t(X;Y)(p11.23;q11.22) qui peut être aussi impliqué dans le phénotype féminin. La cardiopathie peut aussi être liée à la disomie fonctionnelle du bras court du chromosome X. En effet, des phénotypes similaires ont été rapportés en cas de duplication Xp22.13p22.2 et en raison de différents gènes présents dans le remaniement observé. Une analyse de marqueurs microsatellites du chromosome X est en faveur d'une isodisomie uniparentale maternelle du chromosome X dans les cellules 46,XX. L'analyse des caryotypes parentaux et une analyse d'exome en trio sont par ailleurs normaux.

En conclusion, ce fœtus présente un phénotype féminin avec dysgénésie ovarienne et une cardiopathie complexe secondaire à un caryotype déséquilibré, en mosaïque, associant des cellules 46,XX et 46,X,der(Y)t(X;Y)(p11.23;q11.22). L'hypothèse expliquant l'origine de ce remaniement serait la correction postzygotique d'une dysgonosomie de type 47,XXY impliquant les mécanismes de chromothripsis médié par des micronoyaux.

x28373 : Nouveaux supports éducatifs pour les consultations de Surdités Génétiques

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Clémence Vanlerberghe (1), Afida DJABRI (2), Pauline DESCOURS (3), Julie LESUEUR (1), Laetitia CLABAUT (1), Caroline IBERG (4), Catherine Vincent-Delorme (1), Sandrine MARLIN (2)

1. CRMR Surdités Génétiques, Clinique de Génétique Médicale, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU Lille, Lille, France
2. CRMR Surdités Génétiques, Service de Médecine génomique des Maladies Rares, APHP Hôpital Necker, Institut Imagine, Paris, France
3. Surdi Info Service, Centre national d'information sur la surdité, Paris, France
4. SENSGENE, Filière de santé Maladies Rares, Strasbourg, France

Mots clefs : Surdité, vidéo, éducatif

Résumé :

L'évolution des connaissances et des techniques en génétique rendent de plus en plus complexes les informations à transmettre aux patients en consultation de génétique clinique. Le besoin de supports adaptés, mais également accessibles, se fait donc de plus en plus fort.

Sous l'impulsion et le financement de la filière SENSGENE, les Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) Surdités Génétiques de Paris et Lille, en collaboration avec Surdi Info Service et la Filière SENSGENE, diffusent deux supports éducatifs afin de mieux expliquer les surdités génétiques aux enfants ou adultes sourds et à leurs familles.

Le premier support est une vidéo adaptée aux enfants et au public sourd par le sous-titrage et la traduction simultanée en langue des signes française. Son objectif : diffuser une information claire et ludique concernant les bases de la génétique et l'intérêt des analyses génétiques dans le cadre de la surdité, à travers le parcours de Noémie en consultation de génétique. Elle est complétée par un document d'information qui peut être téléchargé sur les sites du Centre de Référence Surdités Génétiques et de la Filière SENSGENE.

Le second support est un livret explicatif à destination des familles utilisé par les médecins pour appuyer leurs explications durant les consultations de génétique. Il récapitule de manière claire et concise les informations importantes données durant la consultation. L'idée de ce projet était d'avoir un document : **Didactique** (récapitulatif des informations essentielles et nombreuses données durant la consultation, telles que les généralités sur la génétique, ce qu'est la surdité, les différentes prises en charge ...) ; **Annotable** ce qui le rend personnalisable pour chaque famille ; **Consultable**, par les familles après la consultation et **Adaptable** par tous les centres du CRMR.

Aujourd'hui, ces 2 supports sont utilisés quotidiennement en consultation de génétique au sein des centres de référence et de compétence Surdités génétiques et les retours des familles et des professionnels qui l'utilisent sont très positifs.

x28375 : Une insuffisance de l'ARNsn U4atac s'associe à des défauts ciliaires

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Deepak Khatri (1), Audrey Putoux (1, 2), Audric Cologne (3), Alicia Besson (1), Adèle Fendler (1), Eloïse Bertiaux (4), Sophie Kaltenbach (5), Justine Guguin (1), Sarah Grotto (6), Caroline Michot (7), Clara Benoit-Pilven (1), Virginie Hamel (4), Anne-Louise Leutenegger (8), Patrick Edery (1, 2), Tania Attié-Bitach (5), Sylvie Mazoyer (1), Marion Delous (1)

1. Equipe GenDev, CRNL, Inserm U1028/CNRS UMR5292/UCBL1, Bron, France
2. Service de Génétique et Centre de référence labellisé des Anomalies du Développement Sud-Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
3. INRIA Erable, CNRS LBBE UMR 5558, Université Lyon 1, Villeurbanne, France
4. Département de biologie cellulaire, Faculté des Sciences, Université de Genève, Genève, Suisse
5. Service Histologie Embryologie Cytologie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, et Université de Paris, Paris, France
6. Génétique Clinique, Maternité Port-Royal, Groupe hospitalier Cochin Broca Hôtel-Dieu – APHP, Paris, France
7. Service de Génétique Médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Bron, France
8. NeuroDiderot, Inserm U1141, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : RNU4ATAC, syndrome de Joubert, cil/centrosome, syndrome de Taybi-Linder

Résumé :

Nous avons montré que des mutations bialléliques du gène RNU4ATAC sont associées au nanisme microcéphalique ostéodysplasique de type 1 (MOPD1 ou syndrome de Taybi-Linder (TALS)), qui est caractérisé par des malformations cérébrales sévères, une dysmorphie faciale et un décès précoce (<3 ans). Les syndromes de Roifman (RFMN) et de Lowry-Wood (LWS), apparentés mais moins sévères, ont également été associés à ce gène. RNU4ATAC est transcrit en un petit ARN nucléaire non codant, l'ARNsn U4atac, composant du spliceosome mineur impliqué dans l'épissage des 850 introns mineurs du génome humain. Les mécanismes physiopathologiques associés à ces syndromes restent totalement inconnus à ce jour.

Ici, nous rapportons une mutation homozygote de RNU4ATAC, n.16G>A, précédemment identifiée chez des patients RFMN, chez deux patients non apparentés présentant un syndrome de Joubert (JBTS) avec une agénésie/hypoplasie du vermis cérébelleux, un signe de la dent molaire sur l'IRM et d'autres signes appartenant soit au spectre du syndrome RFMN (retard de croissance, déficit immunitaire, hépatomégalie), soit au spectre des ciliopathies (polydactylie).

L'analyse des termes GO des gènes comportant un intron U12 montre un enrichissement en gènes codant des composants du centrosome/cil primaire. Pourtant, l'analyse des fibroblastes dérivés de patients TALS et JBTS n'a montré que des défauts subtils de la structure du centrosome/cil, associés à de légères anomalies de la fonction ciliaire, qui peuvent s'expliquer par des rétentions d'introns U12 globalement faibles dans ces cellules. En revanche, in vivo dans le poisson-zèbre, la perte de fonction de u4atac par l'approche de morpholinos (MO) est associée à des anomalies sévères du développement incluant une courbure de l'axe du corps, des kystes pronéphriques et des défauts d'otolithes, tous caractéristiques de défauts ciliaires chez le poisson-zèbre, ainsi qu'à une microcéphalie, des hémorragies cérébrales et un défaut cardiaque. Les phénotypes ciliaires sont associés à des défauts du nombre et/ou structure des cils dans les organes impactés, et sont restaurés, ainsi que la forte rétention d'introns U12, par la co-injection de l'ARNsn U4atac humain sauvage, mais pas ou peu par la co-injection des ARNsn porteurs des mutations TALS n.51G>A et n.55G>A, ou JBTS/RFMN n.16G>A. L'ensemble de ces résultats, des cas cliniques JBTS aux études in silico, in vitro et in vivo, confirment que des mutations du gène RNU4ATAC conduisent indirectement à des défauts ciliaires, apportant ainsi des pistes concrètes pour comprendre les processus physiopathologiques de ces syndromes. L'étude transcriptomique menée dans le poisson-zèbre u4atac ainsi que l'exploitation du modèle d'organoïdes cérébraux différenciés à partir de cellules souches pluripotentes induites modifiées par CRISPR/Cas9 permettront d'identifier plus précisément les anomalies d'épissage et les processus cellulaires altérés au cours du développement lorsque U4atac est déficient.

x28376 : Etude clinique des anomalies stomatologiques associées à la Trisomie 21 en Tunisie

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

yasmine boukhalfa (1), Lilia Kraoua (1, 2), Ahlem Achour (1, 2), Hela Sassi (1), Mediha Trabelsi (1, 2), Ines Ouertani (1, 2), Rym Meddeb (1, 2), Faouzi Maazoul (1), Jihene Zaroui (3), Ridha Mrad (1, 2)

1. Service des Maladies Congénitales et Héritaire, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie

2. Laboratoire de Génétique Humaine, Faculté de Médecine de Tunis, Tunis, Tunisie

3. Service de Médecine Dentaire Universitaire, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Syndrome de Down, Malformations dentaires, Stomatologie, Tunisie

Résumé :

Introduction : La trisomie 21 est l'anomalie chromosomique la plus fréquente et se caractérise cliniquement par une déficience intellectuelle variable, une dysmorphie faciale typique, un syndrome polymalformatif et des anomalies bucco-dentaires.

But du travail : Déterminer les anomalies dentaires et leurs proportions chez 100 patients tunisiens porteurs d'une trisomie 21.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective descriptive incluant 100 patients porteurs de trisomie 21 confirmée par caryotype et âgés de plus de 2 ans, suivis au service des Maladies Congénitales et Héritaires à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis pendant la période allant de aout 2020 à Janvier 2021. Un examen oral détaillé a été mené pour chaque patient en remplissant une fiche de renseignements cliniques.

Résultats : 91 % des patients présentaient au moins une anomalie orale. Une hypoplasie de l'étage inférieur de la face et une endognathie maxillaire étaient présentes chez respectivement 27 % et 11 % des patients. Des lèvres craquelées et des perlèches étaient observées chez respectivement 31% et 7 % des patients. Une macroglossie relative a été notée chez 23 % des cas. Les anomalies de position (67 %) étaient à type de chevauchement (50 %), rotation (30%) et diastème (16 %). Les anomalies de taille étaient à type de microdontie (41%) et macrodontie (14 %). Un retard de l'éruption dentaire était noté chez 55 % des cas. L'hypodontie était l'anomalie de nombre la plus observée (64 %). Les anomalies de forme (18 %) étaient à type de dents coniques (17 %) et de fusion dentaire (1 %). Une malocclusion était présente chez 63 % des cas, à type d'inversé d'articulé antérieur (15%), de classe III d'Angle (14 %), d'inversé d'articulé postérieur (10 %) et de béance antérieur (7%). Des anomalies de la déglutition, de la mastication et des para-fonctions ont été notées chez respectivement 31 %, 56 % et 14 % des patients. L'hygiène orale était insuffisante chez 62 % des cas.

Conclusion : La majorité des patients trisomiques 21 de notre série présentaient au moins une anomalie dentaire ; toutefois, la prise en charge était insuffisante. Ceci souligne la nécessité de sensibiliser parents et médecins à l'importance de la santé orale et bucco-dentaire.

x28378 : Etude comparatives des signatures génomiques du coronavirus COVID-19 émergent et d'autres coronavirus : une grande identité et une grande possibilité d'une recombinaison entre les coronavirus de la chauve-souris et celui du pangolin

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

rabeb TOUATI (1), mohamed touati (2), faouzi benzarti (2), maher kharrat (3)

1. , national school of engineering of tunis, Tunis, Tunisie

2. , national school of engineering of tunis, Tunis, Tunisie

3. University of Tunis El Manar, LR99ES10 Human Genetics Laboratory, Faculty of Medicine of Tunis, Tunisia, University of Tunis El Manar, LR99ES10 Human Genetics Laboratory, Faculty of Medicine of Tunis, Tunisia, Tunis, Tunisie

Mots clefs : SARS-CoV-2; coronavirus; COVID19; signature Génomique ; chauve souris; Pangolin; SARS-CoV-2;

Résumé :

En décembre 2019, un nouveau virus a émergé, au niveau d'un marché local, à Wuhan, en chine, causant une pneumonie humaine sévère et s'est propagé, par la suite, dans plus de 215 pays à travers le monde, Ce virus émergent a été identifié comme un coronavirus appelé SARS-CoV-2 responsable de la maladie à coronavirus 19 (COVID-19). L'origine génétique de ce virus reste controversée. Ce travail vise la détermination de l'origine génétique du SARS-CoV-2. Nous proposons d'analyser la signature génomique du SRAS-CoV-2 en utilisant la combinaison de différentes techniques de codages (représentations nucléotidiques) et d'outils de traitement du signal dans le but d'identifier son origine génétique. Ce travail consiste en une étude comparative de différentes signatures génomiques, ainsi qu'une recherche du site recombinaison utilisant le logiciel SimPlot. La séquence nucléotidique du SARS-CoV-2 a été comparée avec 26 séquences complètes de coronavirus incluant les séquences de Bétacoronavirus obtenues chez la chauve-souris, SARS, le yak et le pangolin. Les résultats obtenus ont montré que le SARS-CoV-2 est génétiquement très proche des virus isolés chez la chauve-souris (96% d'identité) et le pangolin (86% d'identité). Une analyse plus fine des séquences du gène S a montré que ce gene résulte d'une forte possibilité de recombinaison entre des sequences de coronavirus de pangolin et la chauve-souris. L'analyse SimPlot a révélé la possibilité d'une recombinaison entre le virus de la chauve-souris et celui du pangolin entre les nucléotides 1250 et 1575 du gène S. Ce travail propose de nouvelles techniques pour la caractérisation génétique des virus, basées sur les méthodes de codage et de traitement du signal signature génétique. Il révèle la possibilité de la genèse du SARS-CoV-2 suite à une recombinaison entre un Bétacoronavirus de la chauve-souris et du pangolin.

x28379 : Apport de l'analyse NGS par panel dans les génodermatoses : expérience bordelaise 2017-2021

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Louis LEBRETON (1), Claudio PLAISANT (2), Eulalie LASSEAUX (2), Benoît ARVEILER (2), Smail HADJ-RABIA (3), Christine BODEMER (3), Annie BERARD (4), Emmanuel RICHARD (4), Alain TAIEB (5), Fanny MORICE-PICARD (5), Cécile GED (1)

1. Service de biochimie - analyses génétiques, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
2. Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
3. Centre MAGEC (MALadies rares Génétiques à Expression Cutanée), Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS, France
4. Service de biochimie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
5. Centre de référence des maladies rares de la peau, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : génodermatoses, séquençage haut débit, poikilodermie, kératodermie palmo-plantaire, hypotrichose, trichothiodystrophie

Résumé :

Pour répondre aux besoins des centres de références maladies rares des Services de Dermatologie fonctionnant actuellement en réseau par l'intermédiaire de la Filière de Soins FIMARAD, une analyse NGS par panel a été mise en place au CHU de Bordeaux (Services de Biochimie et Génétique Moléculaire) pour couvrir 4 cadres pathologiques peu explorés, dans le domaine des génodermatoses.

Cette exploration génétique a concerné les hypotrichoses (22 gènes), les kératodermies palmoplantaires (15 gènes), les syndromes avec poikilodermie (4 gènes) et 'trichothiodystrophie' (6 gènes). Le panel a été conçu avec l'outil Ampliseq designer pour un enrichissement par PCR, en utilisant la technologie IonTorrent pour l'étape de séquençage et le workflow « TorrentSuite » pour les étapes bioinformatiques.

Ce travail présente le bilan de 4 ans d'activité avec un recrutement des patients initialement locorégional, puis étendu au plan national, grâce à un adressage facilité par la présentation des indications potentielles lors des RCP de la filière.

Le rendement de l'analyse par panel a été évalué par groupe pathologique et par gène impliqué: il dépasse 30% pour les 3 premiers groupes et atteint 70 % pour le 4^{ème} caractérisé par une association plus riche de manifestations. Cette évaluation porte sur des petits effectifs étant donné la rareté des pathologies (au total moins d'une centaine de cas index).

L'accès à l'analyse génétique représente un progrès en termes de classification des syndromes concernés, de prise en charge et de conseil génétique. Une description phénotypique plus fine a ainsi été possible dans le cadre des dysplasies ectodermiques, correction d'une erreur diagnostique entretenue de longue date (diagnostic de syndrome de Papillon-Lefebvre à analyse génétique négative redressé en dysplasie ectodermique liée au gène WNT10A) heureusement sans conséquence au niveau du conseil génétique. L'importance d'une caractérisation clinique précise et réévaluée dans l'évolution du patient apparaît clairement. Le typage génétique laisse également espérer une possible implication pronostique et thérapeutique lorsque les manifestations dermatologiques sont associées à une atteinte d'organe (exemple de l'atteinte cardiaque dans les kératodermies liées au gène DSP).

Comme attendu lors d'une analyse ciblée par panel, le nombre d'analyses non concluantes reste important, révélant les failles du panel, susceptibles de s'aggraver à chaque description d'un nouveau gène, ou de susciter des mises à jour trop fréquentes pour être rentables. Le recours à l'analyse à large échelle exome/génome est actuellement facilité par les plateformes de séquençage haut-débit. Les diagnostics supplémentaires permis par l'analyse haut-débit, dans les situations restées en impasse diagnostique, est également discuté dans ce travail d'évaluation.

x28380 : CFTRare, un portail web pour explorer la génétique et les structures tridimensionnelles du CFTR, et affiner les corrélations génotype-phénotype.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Souphatta SASORITH (1, 2), Corinne BAREIL (1), david BAUX (1, 3), Anne-Françoise ROUX (1, 2), Emmanuelle GIRODON (4), Maureen LOPEZ (4), Thierry BIENVENU (4), Marie-Pierre AUDREZET (5), Claude FEREC (5), Adrien PAGIN (6), Guy LALAU (6), Fabienne DUFRERNEZ (7), Eric BIETH (8), Véronique GASTON (8), Marie-Claire MALINGE (9), Marie-Pierre REBOUL (10), Patricia FERGELOT (11), LEMONNIER Lydie (12), Alix DE BECDELIEVRE (13), Pascale FANEN (13, 14), Faiza CABET (15), Michel KOENIG (16, 2), Magali TAULAN-CADARS (2), Mireille CLAUSTRES (17), Anne BERGOUGNOUX (2, 16), Caroline RAYNAL (2, 16)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHU, Montpellier, France
2. PhyMedExp, INSERM U1046, CNRS UMR 9214, Université de Montpellier, Montpellier, France
3. Institut des Neurosciences de Montpellier (INM), Université de Montpellier, Montpellier, France
4. Service de Génétique et Biologie Moléculaires, AP-HP Centre-Université de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France
5. Laboratoire de Génétique Moléculaire et d'Histocompatibilité, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Brest, France
6. Centre de Biologie Pathologie Génétique, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille, France
7. Département de Génétique, Centre Hospitalier Universitaire, Poitiers, France
8. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France
9. Département de Biochimie Génétique, Institut de Biologie en Santé, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France
10. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Bordeaux, France
11. Génétique et Métabolisme, Laboratoire Maladies Rares, Bordeaux, France
12. Registre français de la mucoviscidose, Vaincre la Mucoviscidose, Paris, France
13. Laboratoire de Génétique, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
14. INSERM U955, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Créteil, France
15. Service Biochimie, Biologie Moléculaire Grand Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
16. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier, France
17. , Université de Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : cftr, NGS, structure tridimensionnelle, mucoviscidose, CFTR-RD, portail web, base de données de patients, outil de prédiction

Résumé :

L'utilisation généralisée du NGS pour l'analyse des panels de gènes, de l'exome et du génome dans le diagnostic des pathologies génétiques conduit à l'identification d'un nombre croissant de variants dont la pathogénicité et le spectre phénotypique sont incertains. Il augmente également les découvertes fortuites (données incidentes), notamment de variants du gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*) qui sont rapportés chez environ 4% des individus de la population générale d'origine européenne. Outre les variants responsables de la mucoviscidose qui font de *CFTR* un gène dit « actionnable », une multitude de variants d'impact modéré ont été associés à des affections liées à *CFTR* (appelées CFTR-Related disorders ou CFTR-RD), comme l'infertilité masculine par absence bilatérale des canaux déférents, les bronchectasies ou les pancréatites idiopathiques. L'implication possible des variants *CFTR* dans des maladies plus communes respiratoires (asthme, aspergillose broncho-pulmonaire allergique), digestives (cholangite sclérosante, cholestase), ou dermatologiques (kératodermie palmoplantaire aquagénique), récemment regroupées sous le terme de *CFTR-associated diseases*, élargit toujours plus les indications d'analyses. Il est donc crucial d'apporter la juste interprétation de ces variants afin de proposer un conseil génétique adapté.

CFTRare est un portail Web spécialisé dans l'analyse du *CFTR* (<http://cftr.iurc.montp.inserm.fr/cftrare>) regroupant 4 outils originaux : (i) *CFTR*-France, une base de données de patients, régulièrement mise à jour, comprenant 5 267 patients atteints de mucoviscidose ou de CFTR-RD et individus sains hétérozygotes composites, et 879 variants distincts de *CFTR*, (ii) *CFTR*-NGS, un nouveau catalogue comprenant les variants identifiés dans le locus *CFTR* complet par des méthodes NGS, (iii) CYSMA, un serveur d'analyse de séquences et de modélisation 3D pour tous les variants faux-sens *CFTR* et (iv) MobiDetails, une plate-forme d'annotation en ligne, pour compléter nos observations avec un ensemble de prédictions *in silico*, y compris les prédictions d'épissage et les fréquences alléliques dans les populations.

Les données et les outils disponibles dans CFTRare sont à ce jour la ressource la plus complète sur le gène *CFTR*. Les données y sont connectées, permettant une navigation aisée entre les différents outils. L'interprétation des variants du gène et notamment des VUS est facilitée : CFTRare apporte des données utiles à leur classification, non fournies par les outils d'annotations des pipelines d'analyse NGS standard.

Gène parmi les premiers identifiés et analysé quotidiennement par des dizaines d'équipes à travers de monde, *CFTR* bénéficie aujourd'hui de nombreuses annotations, toutes réunies dans CFTRare. Nous apportons ici un modèle de système intégré, potentiellement déclinable pour le diagnostic génétique d'expertise d'autres pathologies.

x28381 : Cartographie des acteurs de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique sur les maladies rares en France

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Pascale Cohen (1), Estelle Mottez (2), Amandine Ott (2), Catherine Nguyen (2)

1. , AVIESAN ITMO Génétique, Génomique, Bioinformatique, Paris, France

2. , AVIESAN ITMO Génétique, Génomique, Bioinformatique, Paris, France

Mots clefs : Maladies rares, Recherche, Cartographie

Résumé :

Le fort soutien accordé à la recherche sur les maladies rares et l'adoption dès 2005 d'un Plan National Maladies Rares (PNMR) ont permis à la France de se placer comme l'un des leaders européens de la recherche sur les maladies rares. Dans le cadre du PNMR2, l'état des lieux du maillage national des Filières Maladies Rares en termes de Centres de Référence Maladies Rares (CHU) a été précédemment répertorié (Orphanet). Un des objectifs de l'actuel PNMR3 (axe 5 piloté par AVIESAN/INSERM) est d'impulser la Recherche sur les maladies rares en coordonnant les acteurs nationaux.

La présente étude a pour objectif d'identifier la cartographie nationale précise des Unités de Recherche (INSERM, Universitaires, CNRS, INRAE, ...) travaillant sur les maladies rares. Le recensement a été effectué sur la base des informations collectées auprès des responsables des 23 filières nationales Maladies Rares, puis actualisé par rapport aux différents registres nationaux disponibles des Unités/Centres/Equipes de Recherche. La cartographie ainsi obtenue permet de mettre en exergue différents paramètres (maillage géographique, tutelles, domaines de recherche, unités de recherche multi-filières...).

Cette cartographie constitue un outil précieux qui devrait permettre : (i) de mettre en synergie l'ensemble des acteurs nationaux du secteur public, tous domaines confondus (recherche fondamentale, translationnelle, clinique, sciences humaines et sociales,...) ; (ii) de renforcer la lisibilité et valoriser la recherche française sur les maladies rares ; (iii) de favoriser la coordination de la participation des acteurs nationaux aux programmes nationaux ou européens ; (iv) d'apporter un éclairage pour la prise de décision stratégique au niveau national.

x28386 : Détermination du nombre de CNVs dans le gène SNCA par ddPCR**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Mélanie FERRIEN (1), Christelle TESSON (1), Agnès RASTETTER (1), Suzanne LESAGE (1), Jean-Christophe CORVOL (1, 2), Alexis BRICE (1, 2)

1. Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

2. Département de Génétique, APHP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : ddPCR, Maladie de Parkinson, CNV, SNCA**Résumé :**

La droplet digital PCR (ddPCR) est une technique récente permettant de déterminer le nombre de copies d'un gène (CNV) ou la phase de variants doubles hétérozygotes identifiés chez des patients pour lesquels l'ADN d'aucun apparenté n'est disponible (cis/trans). Des variations du nombre de copies peuvent être la cause de nombreuses maladies neurodégénératives telle que la maladie de Parkinson (MP). La MP est caractérisée par une triade de symptômes comprenant un tremblement de repos, une rigidité et une bradykinésie. Elle se caractérise sur le plan anatomopathologique par la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire. 10 % des cas de MP sont d'origine familiale dus à une cause génétique. Des mutations dans les gènes *LRRK2*, *SNCA*, *VPS35*, *PRKN*, *PINK1* et *GBA* ont été identifiées et sont considérées comme les principales causes de formes génétiques de MP. Ces mutations varient considérablement, allant des mutations ponctuelles (faux sens, non-sens, ...), aux CNVs (délétions, duplications et triplications d'exons). La MLPA, le panel de gènes et la qPCR (*Taqman*) sont des méthodes permettant de détecter les CNVs dans la MP. Cependant, la ddPCR est une technique récente et plus précise qui permet la validation des CNVs identifiées par panel et d'étudier la ségrégation dans la famille. La ddPCR consiste en une amplification d'une séquence d'ADN cible dans une gouttelette. Chaque gouttelette contient une séquence d'ADN ainsi qu'une sonde correspondant à la région d'intérêt (*Taqman*). Une gouttelette est dite positive lorsqu'il y a eu amplification de la séquence. L'estimation du nombre de molécules initialement présentes dans l'échantillon s'appuie sur la loi de Poisson et est donné en nombre de copies/ μ L (Bio-Rad). Un échantillon d'un patient porteur de CNVs connu est utilisé comme contrôle positif. La première étape a été de dessiner la sonde et de la valider en qPCR (*Taqman*) avant de l'utiliser en ddPCR. Nous avons utilisé une sonde *SNCA* (BioRad)-FAM ainsi que le mix *ddPCR Supermix for Probes (No dUTP)* (Bio-Rad). Les tests ont été réalisés sur 6 patients (2 avec des CNVs identifiés en MLPA, 3 avec des CNVs détectés en panel ainsi qu'un témoin non porteur de CNVs connus). Les premiers résultats montrent la présence d'une duplication de *SNCA* chez 4 individus, d'une triplication chez un individu et aucune duplication/triplication chez le témoin. Ces résultats confirment bien la présence des CNVs identifiés en MLPA et sur le panel dont la détection était basée sur une méthode statistique de couverture de séquençage. Cette sonde nous permettra de valider la présence d'une multiplication de *SNCA* mise en évidence par une autre technique dans une cohorte de 20 patients. Les résultats préliminaires en ddPCR suggèrent qu'il s'agit de technique fiable et rapide permettant de confirmer les variations du nombre de copies d'un gène ou d'établir la phase des mutations doubles hétérozygotes lorsqu'il n'est pas possible d'étudier la ségrégation familiale.

x28387 : Crise sanitaire liée au COVID-19 : gestion de l'activité d'oncogénétique à Rennes (Centre E. Marquis)**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Vanessa COLOMBERT (1, 2), Samuel LE SOURD (1), Brivael GERY (2, 1), Louise CRIVELLI (1, 2)

1. Oncologie génétique, Centre Eugène Marquis, RENNES, France
2. Service de Génétique Clinique, CHU de Rennes, RENNES, France

Mots clefs : COVID-19, oncogénétique, consultations téléphoniques**Résumé :**

Depuis 2020, du fait du contexte sanitaire lié à la pandémie de COVID-19, l'organisation globale du système de santé a été bouleversée, y compris concernant les consultations d'oncogénétique. Il a donc été nécessaire de s'adapter rapidement et successivement aux différentes directives gouvernementales, afin d'assurer une continuité de notre activité tout en préservant la sécurité des patients et des soignants. L'équipe de Rennes (CEM) a opté pour des stratégies différentes lors des deux premiers confinements. Lors du premier, nous avons choisi de maintenir notre circuit « urgent » en présentiel (intérêt théranostique) pour une prise en charge optimale du patient. Concernant l'activité « non urgente », nous avons opté pour des consultations téléphoniques. Lors du second, nous avons également maintenu l'activité de consultation « urgente » en présentiel. En revanche, l'activité « non urgente » a été adaptée en fonction de la complexité de l'information à délivrer, la nécessité d'un prélèvement, et le profil du patient (à risque vis-à-vis de l'épidémie). Durant le premier confinement, 92% de nos consultations ont été assurées par téléphone et 8% en présentiel. Pendant le second, les consultations téléphoniques ont représenté 38% de l'activité, contre 62% en présentiel. Ces stratégies n'ont pas entraîné de baisse significative du nombre de consultations pendant les confinements, ni de suractivité en post-confinement. En début de crise sanitaire, une majorité de consultations a donc été réalisée par téléphone afin de ne pas perdre le contact avec nos patients, de respecter le RDV prévu et de ne pas augmenter considérablement les délais de consultation (retards diagnostiques). Cela a aussi permis de limiter le nombre de patients à déplacer et les contacts entre les professionnels (télétravail). Les patients qui le nécessitaient ont tous pu rapidement être vus en consultation courte à l'issue du confinement pour un échange individuel, et d'éventuels prélèvements, sans surcharger les plannings des consultants. Les consultations téléphoniques ont cependant certaines limites (humaines et techniques), et c'est aussi pourquoi nous avons modulé leur utilisation lors du second confinement. Cette pandémie a ainsi permis de démontrer l'adaptabilité de notre activité tout en mesurant l'importance de la qualité des échanges que nous pouvons avoir lors des consultations en présentiel. Concernant nos patients, notre circuit adapté n'a pas entraîné de perte de chance immédiate même s'ils ont tout de même été impactés par la pandémie du fait du retard pris par les structures d'aval dont ils dépendent pour leur suivi et leur prise en charge.

Pièce jointe : 28387-98724-soumission abstract.docx

x28388 : Observatoire Français pour l'Etude du syndrome de Lynch OFELy : base clinico-biologique nationale et ressources biologiques dédiées à la recherche sur le syndrome de Lynch - Etat des lieux à 10 ans**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Christine Lasset (1), consortium OFELy (Observatoire Français pour l'Etude du syndr (2)

1. Département Prévention et Santé Publique, Centre Léon Bérard, Lyon, France

2. Centre Léon Bérard, Centre Léon Bérard, Lyon, France

Mots clefs : syndrome de Lynch, gènes MMR, cancer colorectal, cancer endomètre, registre, ADNthèque, tumorotheque**Résumé :**

Le Syndrome de Lynch (SL) est une prédisposition héréditaire au cancer colorectal (CCR) et au cancer de l'endomètre liée à la transmission autosomique dominante d'un variant pathogène constitutionnel d'un gène MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ou EPCAM). Il est suspecté en présence des critères familiaux Amsterdam I/II et/ou de phénotype tumoral avec instabilité des microsatellites (MSI).

Le registre FR3lys/OFELy, lancé en 2011, est une base de données clinico-biologique nationale sur le syndrome de Lynch avec deux biobanques virtuelles associées (ADN constitutionnel et échantillons tumoraux). Il est soutenu par l'INCa et la Ligue contre le Cancer et réalisé sous l'égide du Groupe Génétique et Cancer avec la participation des centres d'oncogénétique cliniques et des laboratoires chargés des analyses génétiques.

Au 22/09/2021, 36 des 45 centres participants sont activés. Au total, 1874 familles ont été enregistrées correspondant à 44446 individus (7252 sont atteints de cancer dont 1132 ont deux tumeurs et 665 ont trois tumeurs ou plus). Parmi ces familles, 633 sont concernées par un variant pathogène sur le gène MLH1, 781 pour MSH2, 338 pour MSH6, 92 pour PMS2, 13 pour EPCAM et 2 méthylations du promoteur de MLH1 germinales validées par expert. À noter que 15 autres familles sont concernées par un double variant pathogène. Sont référencées dans les banques virtuelles : 4257 échantillons d'ADN d'individus porteurs de variant pathogène et 1665 échantillons tumoraux dont 710 CCR.

Une confirmation histologique ou médicale est disponible pour 4583 des 7481 tumeurs (soit 61%) du spectre et pour 994 des 2764 tumeurs (soit 36%) hors spectre. Les données détaillées par localisation tumorale et âge au diagnostic sont présentées dans la Figure 1 pour les tumeurs du spectre de Lynch pour les localisations en dehors du spectre.

Les 10 ans de collecte de données ont permis le recueil d'un nombre très important de familles et tumeurs rares. Cette base de données unique en Europe par sa taille et la complétude des données, sera utilisée pour produire des estimations françaises actualisées de pénétrance pour les tumeurs fréquentes du spectre de Lynch (par gènes), mais également pour obtenir des estimations de risques pour les localisations rares et les seconds cancers. Une méthode originale développée par l'équipe et basée sur une vraisemblance composite associant les cas prévalents et incidents sera utilisée.

Pièce jointe : spectrum_combine.png

x28389 : Démembrement génétique des troubles spécifiques du langage oral

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Clothilde Ormieres (1, 2), Romain Nicolle (3, 1), Marlène Rio (1), Karine Siquier Pernet (3), Vincent Cantagrel (3), Emilie Schlumberger (2), Valérie Malan (1)

1. Médecine génomique des maladies rares, Hôpital Necker Enfants Malades, APHP.cup, Paris, France
2. Centre Référent des Troubles du Langage et des Apprentissages, Hôpital Raymond Poincaré, APHP, Garches, France
3. UMR1163, Institut IMAGINE, Paris, France

Mots clefs : trouble spécifique du langage oral, neurodéveloppement, troubles dys

Résumé :

De nombreux syndromes neurodéveloppementaux sont associés à des troubles du langage. Il existe une très grande hétérogénéité tant sur le plan clinique qu'étiologique. Un trouble du langage est qualifié de secondaire s'il est la conséquence d'un déficit sensoriel, cognitif, environnemental ou relationnel. A l'inverse, les troubles spécifiques du langage oral (TSLO) correspondent à une entité particulière de troubles du neurodéveloppement où les patients présentent des difficultés langagières sévères, durables sans pathologie associée. La prévalence des trouble du langage est estimée à 7,4% dont 1% de TSLO. L'avènement des technologies de Séquençage Haut Débit (SHD) a révolutionné les stratégies de diagnostic et de recherche dans le domaine des troubles du neurodéveloppement. Les bases moléculaires de nombreux syndromes ont pu être identifiées par cette approche. Malgré cette avancée technologique, les TSLO sont très peu étudiés sur le plan génétique. Dans cette étude, dix familles multiplexes suivies dans le Centre Référent des Troubles du Langage et des Apprentissages de l'Hôpital de Garches et présentant un TSLO sévère ont bénéficié d'une consultation de génétique. Une CGH-array haute résolution a été réalisée chez le cas index de chaque famille. Dans deux familles, il a été identifié un CNV (Copy Number Variation) ségrégeant avec la pathologie : une duplication Xp22.12 comprenant le gène RPS6KA3 connu pour être impliqué dans le syndrome de Coffin-Lowry et une délétion intragénique de NEGR1. Le gène NEGR1 code une protéine d'adhésion cellulaire qui a un rôle dans la croissance, la prolifération et la différenciation neuronale. Dans les huit familles sans cause génétique identifiée, un SHD d'exome a été réalisé. Des variants faux-sens dans les gènes PCDH11X et IQSEC2 ont été mis en évidence. Le gène IQSEC2 joue un rôle dans la plasticité synaptique. Des variants dans ce gène ont été rapportés chez des patients présentant une déficience intellectuelle non syndromique liée à l'X et des troubles du spectre autistique. Concernant le gène PCDH11X, il code une protocadhérine très fortement exprimée dans le cerveau jouant un rôle dans la plasticité synaptique. Des CNV impliquant ce gène ont été détectés dans des formes familiales de dyslexie développementale. Notre étude montre l'intérêt de proposer un bilan génétique par CGH array puis SHD d'exome dans les formes familiales de TSLO sévère. L'inclusion de nouveaux patients permettra de mieux apprécier la nature et la fréquence des lésions génétiques dans les TSLO ainsi que d'établir des corrélations phénotype-génotype. Enfin, le démembrement génétique des TSLO et la compréhension des bases physiopathologiques associées, constitue une première étape dans l'exploration des autres troubles spécifiques du langage et des apprentissages appelés communément « troubles dys » afin d'apporter la meilleure prise en charge possible à ces enfants.

x28391 : MITOMICS : Analyse de la base de données MitoMatcher pour les maladies mitochondriales associant une approche d'analyse multi-OMICS intégrative

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sylvie BANNWARTH (1), Alexandrina BODRUG (2), MitoDiag Réseau (3), Stéphane TIRARD (4), Silvia BOTTINI (5), Marie DEPREZ (6), Benjamin NAVET (2), Céline BRIS (2), Justine LABORY (5), Cécile ROUZIER (7), Annabelle CHAUSSENOT (7), Samira AIT-EL-MKADEM SAADI (7), Marco LORENZI (6), Véronique PAQUIS-FLUCKLINGER (7), Vincent PROCACCIO (2)

1. Université Côte d'Azur, INSERM U1081, CNRS UMR7284, IRCAN, CHU de Nice, Centre de Référence des maladies mitochondriales, Nice, France
2. Département de Génétique, UMR CNRS 6015 INSERM 1083, CHU et Université d'Angers, Angers, France
3. Réseau français des laboratoires de diagnostic pour les maladies mitochondriales (CHU de Bordeaux, CHU de Caen, CHU de Grenoble, CHU de Lille, CHU de Lyon, Le Kremlin-Bicêtre, Hôpital Pitié Salpêtrière, Hôpital Necker Enfants Malades, CHU de Reims), Centres de référence pour les maladies mitochondriales (CALISSON, CARAMMEL), , France
4. SHS, Université de Nantes, Nantes, France
5. MDLab, Université Côte d'Azur, Nice, France
6. Equipe Epione, INRIA, Nice, France
7. Université Côte d'Azur, INSERM U1081, CNRS UMR7284, IRCAN, CHU de Nice, Nice, France

Mots clefs : Maladies mitochondriales, Base de données, Multi-OMICS, Intelligence artificielle

Résumé :

Les **maladies mitochondriales** sont des maladies génétiques rares, cliniquement et génétiquement extrêmement hétérogènes, causées par un déficit de production énergétique *via* les mitochondries. La mitochondrie a la particularité d'être sous la dépendance de 2 génomes, mitochondrial (ADNmt) et nucléaire, avec de nombreux variants pathogènes responsables de ces pathologies. Il existe de nombreux mécanismes de communication et de régulation entre ces 2 génomes, encore mal compris, impliqués dans le contrôle et le maintien de la biogénèse mitochondriale. L'ensemble de ces mécanismes joue un rôle important dans l'hétérogénéité clinique et génétique présentée par les patients atteints de maladie mitochondriale.

Mitomatcher, est la 1^{ère} base de données française pour les maladies mitochondriales, implémentée par l'ensemble des laboratoires du réseau MitoDiag en lien avec les centres de référence nationaux (CARAMMEL et CALISSON) et la filière maladies rares Filnemus. Actuellement, MitoMatcher comporte les données phénotypiques et génétiques de plus de 3000 patients. Le module de requête CafeVariome permet d'interroger et de croiser ces données clinico-biologiques.

Le projet « **MITOMICS** » a pour objectif de comprendre les mécanismes moléculaires responsables de l'hétérogénéité clinico-génétique des maladies mitochondriales. L'intégration des données **multi-Omics** (transcriptomiques/protéomiques/métabolomiques) combinée aux données cliniques et génomiques (WES, WGS) dans MitoMatcher devrait aider à mieux appréhender la complexité de ces pathologies. Dans ce projet, les implications sociétales (éthiques, juridiques) de la recherche en génomique seront également étudiées et des recommandations seront établies.

L'analyse croisée de ces données phénotypiques, génétiques et multi-Omics se fera grâce à de nouveaux outils *in silico* et à de nouvelles approches innovantes d'**intelligence artificielle** pour (i) identifier les co-occurrences de variants de l'ADNmt et/ou de l'ADN nucléaire responsables de maladies mitochondriales afin d'identifier de nouvelles corrélations génotype/phénotype, (ii) caractériser les mécanismes de communication entre les 2 génomes et (iii) identifier les signatures OMICS spécifiques d'un dysfonctionnement mitochondrial.

A terme, les résultats obtenus permettront d'identifier de nouvelles corrélations génotype/phénotype, de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques *via* une approche intégrée multi-OMICS afin de mieux cibler les voies spécifiques et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les

maladies mitochondriales.

x28392 : Trisomie 21 en mosaïque : à propos de 3 cas

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Chloé Trouvé (1), Paul Kuentz (2, 3), Gilles Levy (4), Daniel Amsallem (5), Luc Druart (6), Juliette Piard (1, 3), Elise Brischoux-Boucher (1, 3)

1. Centre de Génétique Humaine, CHRU Jean Minjoz, Besançon, France
2. Laboratoire de Biologie Moléculaire, CHRU Jean Minjoz, Besançon, France
3. , Université de Bourgogne-Franche-Comté, Besançon, France
4. Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Nord Franche-Comté, Trévenans, France
5. Service de Neurologie Pédiatrique, CHRU Jean Minjoz, Besançon, France
6. , Eurofins Biomnis, Lyon, France

Mots clefs : trisomie 21, mosaïque, conseil génétique

Résumé :

La trisomie 21 concerne 1 naissance sur 792. Elle entraîne, à des degrés variables, une déficience intellectuelle, une dysmorphie faciale et un syndrome malformatif, notamment une cardiopathie congénitale. La grande majorité des patients atteints ont une trisomie 21 libre et homogène. Dans un faible pourcentage de cas (1,9%), l'anomalie chromosomique est retrouvée à l'état de mosaïque. Nous rapportons ici trois cas de trisomie 21 en mosaïque.

La première patiente est âgée de 4 ans. Elle présente une dysmorphie faciale évocatrice du syndrome de Down et un foramen ovale perméable. Son développement psychomoteur est satisfaisant avec une marche autonome acquise à 16 mois et quelques mots prononcés à l'âge de 3 ans. Elle présente une trisomie 21 sur 14,5% des noyaux (FISH interphasique) et 30 % des cellules (FISH métaphasique).

Le deuxième patient est un garçon de 9 ans dont la grossesse avait été marquée par une augmentation de la clarté nucale, un risque combiné de trisomie 21 évalué à 1/45 et un caryotype au départ d'un prélèvement de villosités chorales 46,XY. A la naissance, il a présenté un syndrome de West, un important retard d'acquisitions psychomotrices (marche sans assistance à 3 ans et 6 mois, prononciation de 2 mots et propreté non acquise à 7 ans et 4 mois) et une dysmorphie faciale avec un caryotype lymphocytaire montrant une trisomie 21 sur 20% des mitoses (FISH métaphasique) et 12,5% des noyaux (FISH interphasique).

La dernière patiente est une femme de 32 ans présentant une déficience intellectuelle légère qui consulte à la suite d'une interruption médicale de grossesse pour trisomie 21 fœtale. L'établissement de son caryotype lymphocytaire montre une trisomie 21 sur 7% des mitoses (FISH métaphasique) et sur 3% noyaux (FISH interphasique). En consultant son dossier pédiatrique il apparaît que son caryotype avait été réalisé à sa naissance dans le cadre du bilan de son hypotonie et avait montré une trisomie 21 sur 34% des cellules.

Bien que la trisomie 21 soit une pathologie aujourd'hui bien connue et habituellement aisément reconnaissable, des tableaux cliniques atypiques ou incomplets peuvent témoigner de la présence de cette aneuploïdie à l'état de mosaïque. En présentant ces cas, nous soulignons l'importance de les reconnaître et de les diagnostiquer du fait des répercussions sur le conseil génétique.

Pièce jointe : Abstract Assises de Génétique 2022 - Trisomies 21 en mosaïque.docx

x28393 : Mutation du gène *PNKP* chez un nourrisson avec microcéphalie primaire

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Amal Chiguer (1), Jaber Lyahyai (1), Imane Cherkaoui Jaouad (1), Ilham Ratbi (1), Abdelaziz Sefiani (1)

1. Département de génétique médicale, Istitut national d'hygiène, Rabat, Maroc

Mots clefs : microcéphalie, *PNKP*, mutation, conseil génétique

Résumé :

Mutation du gène *PNKP* chez un nourrisson avec microcéphalie primaire

Amal Chiguer^{1,2}, Jaber Lyahyai^{1,2}, Imane Cherkaoui Jaouad^{1,2}, Ilham Ratbi^{1,2}, Abdelaziz Sefiani^{1,2}

1- Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc

2- Génomique et Epidémiologie Moléculaire des Maladies Génétiques (G2MG), Centre GENOPATH, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Mohammed V University in Rabat, Maroc

La microcéphalie est définie par un périmètre crânien inférieur à la normale ou qui cesse de se développer. La microcéphalie congénitale est dépistée à l'échographie durant la grossesse ou à la naissance. La microcéphalie post-natale ou progressive apparaît dans les premières années de vie. Elle peut s'accompagner de troubles de développement de sévérité variables et d'épilepsie. Les étiologies de la microcéphalie sont multiples : embryo-foetopathies infectieuses, exposition maternelle aux toxiques, et mutations à l'origine de microcéphalies d'origine génétique. Plus de 53 gènes ont été décrits comme mutés dans la microcéphalie.

Nous présentons ici l'observation d'un nourrisson adressé pour microcéphalie. Il était consanguin avec antécédent d'une sœur décédée à 10 mois avec microcéphalie. Il avait une microcéphalie, avec retard psychomoteur et épilepsie. Devant la grande hétérogénéité génétique de la microcéphalie, un exome clinique a été réalisé et a objectivé la mutation homozygote c.968C > T (p.Thr323Met) du gène *PNKP*. Cette mutation a déjà été décrite chez un patient avec microcéphalie, épilepsie et retard psychomoteur.

A travers cette observation, nous présentons l'intérêt de l'étude moléculaire dans le diagnostic étiologique de la microcéphalie. Par ailleurs, l'étude génétique a permis de prodiguer un conseil génétique adéquat à la famille et d'envisager notamment un diagnostic prénatal pour les grossesses à venir.

Mots clés : microcéphalie, *PNKP*, mutation, conseil génétique

x28395 : L'exome en première intention devrait-il se généraliser ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Radoslava SARAIEVA LAMRI (1), Marie Emmanuelle NAUD (1), Mathilde SOPORITO (2), Laure RAYMOND (1)

1. Génétique, Eurofins Biomnis, Lyon, France
2. Division internationale, Eurofins Biomnis, Lyon, France

Mots clefs : exome, panel de gènes, prescription, diagnostic

Résumé :

Pour les demandes d'études de gènes ou panels en provenance de correspondants internationaux, nous réalisons un séquençage d'exome avec filtre bio-informatique permettant de ne regarder que les gènes prescrits, tout en gardant la possibilité d'étudier l'exome entier, en accord avec le prescripteur et le patient. Les indications cliniques étant variées et les prescripteurs nombreux, nous avons souhaité déterminer la proportion de diagnostics se situant en dehors du panel (ou gène) initialement ciblé.

Entre janvier et août 2021, 35 demandes d'études de gènes ou panels ont été reçues, pour des patients non apparentés. Après extraction d'ADN et séquençage d'exome, des filtres bio-informatiques ciblant les gènes ou panels de gènes demandés ont été appliqués. Si aucune variation pathogène ou de signification incertaine (VSI) n'a pas été trouvée, une exploration exome entier était réalisée.

Avec cette approche, 24 des 35 patients étudiés étaient porteurs d'un ou plusieurs variants pathogènes ou VSI. Pour 14 d'entre eux, les variations intéressaient les gènes ou panels de gènes ciblés, avec pour 11 patients au moins un variant de classe 4 ou 5 et pour 3 un résultat incertain. Les 10 autres patients, présentaient des variations dans des gènes initialement non ciblés, mais en lien avec le phénotype. Parmi les 10 patients, 2 étaient porteurs de variations de classe 4 ou 5 nous permettant de poser le diagnostic et 8 étaient porteurs de variations nécessitant une étude de ségrégation pour affiner l'interprétation. Un des deux cas positifs concernait un garçon de 5 ans ayant présenté des crises convulsives à partir de 1 an, des troubles de la marche à partir de 3 ans, une régression du langage, retard de croissance, hypotonie, nystagmus, atteinte papillaire et des anomalies à l'IRM cérébrale. Devant la suspicion d'ataxie télangiectasie, une étude du gène ATM a été prescrite, sans mise en évidence de variant d'intérêt. Le diagnostic a pu être posé après découverte d'un variant probablement pathogène homozygote dans le gène MFSD8, impliqué dans la Céroïde lipofuscinose neuronale 7, une pathologie compatible avec le phénotype du patient. Le second cas était un homme de 21 ans souffrant de douleurs articulaires bilatérales et de polyarthrite rhumatoïde. Un diagnostic d'ostéoarthropathie hypertrophique primitive a été posé à l'âge de 15 ans, justifiant la demande d'étude du gène HPGD, sans mise en évidence de variant d'intérêt. Le diagnostic a été posé suite à la découverte d'un variant homozygote probablement pathogène dans *SLCO2A1*, impliqué dans l'ostéoarthropathie hypertrophique primitive 2.

La prescription limitée d'un gène ou d'un panel de gène peut être responsable d'un échec diagnostique pour une proportion non négligeable de patients. Ainsi la prescription d'un exome en 1^{er} intention, avec discussion des résultats avec le prescripteur est une façon d'améliorer le rendement diagnostique.

x28396 : Retour d'expérience sur le test génétique prédictif pour le syndrome de Brugada avec mutation dans le gène SCN5A

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

CECILE GUERIN (1), Marie-Hélène MARCADET (2), Véronique FRESSART (3), Anne MESSALI (2), Charlène COQUARD (2), Jean-François PRUNY (2, 4), Houria NAIT KADI (2), Antoine LEENHARDT (2), Fabrice EXTRAMIANA (2), Isabelle DENJOY (2)

1. CARDIOLOGIE, HOPITAL BICHAT, PARIS, France
2. CARDIOLOGIE, HOPITAL BICHAT, Paris, France
3. Biochimie Métabolique, Unité de Cardiogénétique et Myogénétique, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France
4. Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

Résumé :

Le syndrome de Brugada (SBr) est caractérisé par un aspect anormal de l'électrocardiogramme (ECG), parfois masqué, sur un cœur structurellement normal, et est associé à un risque de syncope ou de mort subite. Le SBr est héréditaire (transmission autosomique dominant) et il est recommandé chez les apparentés au 1^{er} degré du propositus d'initier un bilan cardiologique (ECG, +/- test à l'ajmaline) et/ou un bilan génétique.

Notre objectif était de faire un retour d'expérience sur notre pratique du test génétique prédictif (TGP) pour le SBr avec mutation dans le gène *SCN5A* en étudiant (1) l'impact de la mise en évidence d'un variant délétère chez un propositus sur l'initiation d'un premier bilan cardiologique chez les apparentés, (2) l'impact sur la prise en charge cardiologique des apparentés porteurs du variant délétère, (3) les enjeux psychologiques liés au TGP pour le SBr.

Notre cohorte est composée de 40 apparentés (22 femmes/18 hommes) répartis dans 11 familles, reçus en consultation pluri-disciplinaire dans notre centre à partir de 2019. L'âge moyen au moment du TGP était de 38 ans.

(1) Notre étude montre que seulement 20% de la cohorte avait bénéficié d'un premier niveau de dépistage clinique par le biais d'un ECG en amont du TGP.

(2) 15/40 apparentés étaient porteurs du variant pathogène familial : 4/15 (27%) des sujets porteurs du variant présentaient des anomalies sur l'ECG (un cas d'aspect de Brugada de type 1 ; 3 cas de bloc de branche droit atypique), 13/15 (87%) étaient asymptomatiques au moment du TGP, et 6/15 ont bénéficié d'un test à l'ajmaline. Durant ce test : 5 ont présenté un Brugada de type 1, et pour 4 d'entre eux le test a induit une fibrillation ventriculaire retenant l'indication de la pose d'un Défibrillateur Automatique Implantable (DAI). 1 apparenté n'a pas présenté de Brugada de type 1, mais un trouble conducteur majeur retenant l'indication d'un DAI.

(3) 22/40 apparentés de notre cohorte ont été reçus en consultation de psychologie en amont et/ou en aval du TGP. L'annonce d'un SBr dans la famille ainsi que la démarche du TGP entraîne des questionnements individuels et familiaux par rapport à la vulnérabilité, au risque de mort, au caractère héréditaire, à la pathologie. On note souvent une majoration des troubles anxieux dans les semaines avant et après le test.

Pour conclure, la mise en évidence d'un variant délétère chez le propositus permet d'initier un premier niveau de dépistage clinique du SBr chez 80% des apparentés. Le TGP permet d'identifier les individus à risque d'événement rythmique, et d'affiner leur prise en charge afin de prévenir le risque de mort subite. Ainsi, sensibiliser le propositus à l'importance du dépistage familial est indispensable pour améliorer le dépistage des apparentés. Enfin, le TGP pour le SBr présente de véritables enjeux d'accompagnement psychologique. Ce retour d'expérience souligne l'importance de la prise en charge pluri-disciplinaire pour les apparentés à risque de SBr.

Pièce jointe : Abstract - Retour d'expérience sur le test génétique prédictif pour le syndrome de Brugada avec mutation dans le gène *SCN5A* - C.Guerin.pdf

x28399 : Premier cas adulte de déficit en 17 beta hydroxystéroïde déshydrogénase de type 10 (HSD10) dû à la mutation p.Arg130Cys du gène HSD17B10

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Chadia Mekki (1), Alyaa Khodawrdi (2), Ariane Lunati (2), Arnault Galat (3), Thierry Gaillon (4), Abdel Aissat (1, 5), Thibaud Damy (6), Lamisse Mansour - Hendili (7, 5), Benoit Funalot (1, 5)

1. Département de Génétique, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
2. Département de Génétique, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
3. Service de Cardiologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
4. Département de génétique, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
5. INSERM, IMRB, Université Paris Est Créteil, Créteil, France
6. Service de Cardiologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
7. Département de Génétique, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

Mots clefs : Cardiomyopathie hypertrophique, déficit en HSD10, HSD17B10

Résumé :

Les cardiomyopathies hypertrophiques (CMH) héréditaires sont des affections fréquentes, génétiquement hétérogènes, avec une prévalence d'environ 1/500 dans la population générale. Les gènes les plus fréquemment impliqués codent pour des protéines du sarcomère. D'autres gènes peuvent, néanmoins, être à l'origine de CMH syndromiques. Nous présentons ici le cas d'un homme âgé de 49 ans, atteint d'une cardiomyopathie hypertrophique associée à un retard des acquisitions, des stéréotypies, une épilepsie et une déficience intellectuelle. Il présente également une clinodactylie du V^{ème} rayon. Les analyses de première intention, incluant caryotype, CGH array, séquençage ciblé (NGS) de gènes responsables des cardiomyopathies hypertrophiques se sont avérées négatives. Le séquençage de l'exome nous a permis d'identifier une mutation faux-sens, c.388C > T, p.Arg130Cys, dans le gène *HSD17B10* situé sur le bras court du chromosome X (Xp11.22). *HSD17B10* encode une enzyme mitochondriale, la 17-beta-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 10 (HSD10). Les mutations du gène *HSD17B10* sont responsables du déficit en 2-méthyl-3-hydroxybutyryl-CoA déshydrogénase et d'un syndrome neurodéveloppemental sévère, survenant dans l'enfance et associant tableau neurodégénératif, épilepsie, rétinopathie et cardiopathie. La majorité des cas rapportés dans la littérature décèdent précocement. La mutation p.Arg130Cys est la mutation la plus fréquente du déficit en HSD10, décrite dans les formes infantiles de très mauvais pronostic. Notre patient porteur de cette mutation présente un phénotype beaucoup plus modéré, ayant conduit à un diagnostic très tardif de ce syndrome. Cette observation pose la question de l'existence de gène(s) modificateur(s) et permet d'étendre le spectre clinique de ce syndrome, avec possibilité de formes atypiques à début tardif, qui pourraient être sous-diagnostiquées.

Pièce jointe : Abstract HSD10_Henri Mondor_Créteil.docx

x28400 : Syndrome de Tatton-Brown-Rahman (DNMT3A) : description phénotypique d'une cohorte française et corrélations génotype / phénotype

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Hortense Thomas (1), Mathilde Renaud (1, 2), Jean-Marie Ravel (3, 2), Stéphane Zuily (4, 5), Marion Wandzel (3), Myriam Bronner (6), Aurélie Becker (6), Bruno Leheup (7), Marc Muller (3), David Geneviève (8), Gaëlle Vieville (9), Elise Schaefer (10), Marie Vincent (11), Lise Ruaud (12), Patrick Edery (13), Frédéric Tran (14), Jean-Luc Alessandri (15), C Coubes (16), Marie Lebrun (17), Mathilde Nizon (11), Chloé Quelin (18), Cyril Mignot (19), Amélie Piton (10), Alexandra Afenjar (19), Sophie Julia (20), Thomas Husson (21), Marjorie Willems (16), Audrey Putoux (13), Sarah Baer (10), Anne de Saint Martin (22), Alice Goldenberg (21), Bénédicte Gérard (10), Nathalie Couque (19), Sophie Rondeau (19), Gaëtan Lesca (13), Nicolas Chatron (13), Marianne Till (13), Laëtitia Lambert (23), Céline Bonnet (6, 24)

1. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
2. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
3. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
4. Médecine vasculaire, CHRU de Nancy, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
5. INSERM UMR_S 1116 DCAC, Université de Lorraine, VANDOEUVRE-LÈS-NANCY, France
6. Laboratoire de génétique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
7. Service de Médecine Infantile et Génétique Clinique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
8. Service de génétique médicale, CHU Montpellier, Montpellier, France
9. Service de génétique médicale, CHU Grenoble, Grenoble, France
10. Génétique médicale, CHU Strasbourg, Strasbourg, France
11. Génétique médicale, CHU de Nantes, Nantes, France
12. Génétique médicale, APHP Robert Debré, Paris, France
13. Génétique médicale, CHU Lyon, Lyon, France
14. Génétique médicale, CHU Dijon, Dijon, France
15. Génétique médicale, CHU La Réunion, La réunion, France
16. Génétique médicale, CHU Montpellier, Montpellier, France
17. Génétique médicale, CHU Saint Etienne, Saint Etienne, France
18. Génétique médicale, CHU Rennes, Rennes, France
19. Génétique médicale, APHP, Paris, France
20. Génétique médicale, CHU Toulouse, Toulouse, France
21. Génétique médicale, CHU Rouen, Rouen, France
22. Centre de référence des épilepsies rares, CHRU de Strasbourg, Strasbourg, France
23. Service de Génétique Clinique, CHRU de Nancy, Vandoeuvre Les Nancy, France
24. INSERM NGERE U1256, Université de Lorraine, Vandoeuvre Les Nancy, France

Mots clefs : DNMT3A, syndrome de Tatton-Brown-Rahman (TBRS), hypercroissance, déficience intellectuelle

Résumé :

Le syndrome de Tatton-Brown-Rahman (TBRS; OMIM 615879) ou syndrome de croissance excessive lié à *DNMT3A* décrit en 2014 par Katrina Tatton-Brown associe une déficience intellectuelle, une grande taille et des particularités morphologiques reconnaissables (traits du visage épais, incisives supérieures proéminentes). Ce syndrome est la conséquence de variations constitutionnelles entraînant une perte de fonction du gène *DNMT3A* codant pour une méthyltransférase impliquée dans la régulation épigénétique. Les variations somatiques du gène *DNMT3A* sont également impliquées dans les hémopathies malignes, notamment la leucémie myéloïde aiguë (LAM).

A ce jour une centaine de patients TBRS porteurs de variations *de novo* dans ce gène ont été décrits. Nous décrivons le phénotype clinique de la cohorte française de 28 patients porteurs de variations hétérozygotes dans le gène *DNMT3A*, l'imagerie cérébrale, les données anténatales et les corrélations génotype-phénotype.

Nous réalisons une revue de la littérature.

Pièce jointe : 2021 Résumé Assises DNMT3A.docx

x28404 : Composer un DPI pour CCR, partition technique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

PHILIPPE GOSSET (1), Sarah DONAT (1), Karen LEVESQUEAU (1), Julia LAUER ZILLHARDT (1)

1. Unité de Diagnostic Préimplantatoire, Laboratoires de Diagnostic génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Site CMCO - 1 place de l'Hôpital - BP 426 - 67091 STRASBOURG CEDEX, STRASBOURG, France

Mots clefs : diagnostic préimplantatoire (DPI), remaniement chromosomique complexe (CCR), hybridation in situ en fluorescence (FISH), cytogénétique interphasique

Résumé :

Nous avons été sollicités pour réaliser un Diagnostic Préimplantatoire pour un couple dont l'homme est porteur d'un remaniement chromosomique complexe à 3 chromosomes avec présence d'un marqueur supplémentaire.

Après analyse du dossier* la demande a été acceptée et la mise au point du système devant servir à l'analyse des embryons par FISH a pu débuter.

A partir de la formule chromosomique initiale, nous avons pu déterminer l'origine du marqueur, caractériser la structure du dérivé 15 et avons abouti au caryotype suivant :

46,XY,der(2)(13qterà13q21::2p21à2qter),der(13)(13pterà13q12.11),der(15)(2pterà2p21::13q21à13q12.11::15p11à15qter).

1) Étude de l'anomalie :

Une étude complémentaire a permis de localiser le point de cassure du dérivé 13 et a montré que ce marqueur contient une très petite portion d'euchromatine qu'il faudra détecter selon les recommandations de notre CPDPN*. Nous présentons les différentes issues possibles de la méiose.

2) Mise au point de la technique d'analyse pour cellule embryonnaire :

Les techniques utilisables pour un Diagnostic Préimplantatoire sont limitées en raison des restrictions de la loi française qui interdit d'étendre l'analyse des embryons au-delà de l'anomalie transmissible par les parents. L'utilisation de techniques globales d'analyse du génome serait tout indiquée pour les anomalies chromosomiques complexes mais, à défaut, nous parvenons à mettre au point des tests performants basés plus simplement sur l'hybridation *in situ* de multiples sondes fluorescentes.

Le recours à la FISH était d'ailleurs recommandé puisque la résolution de l'Analyse Chromosomique sur Puce ADN (ACPA) ou du séquençage haut-débit (NGS) est insuffisante pour rechercher un déséquilibre du très petit dérivé 13.

Nous avons donc mis au point un système d'analyse basé sur 5 sondes, avec une hybridation unique suivie d'une révélation, afin de visualiser tous les déséquilibres possibles sur les noyaux de cellules embryonnaires.

La technique est prévue pour être réalisée entre le 3^{ème} et le 4^{ème} jour de développement de l'embryon pour permettre un transfert immédiat des embryons sains.

3) Réalisation du DPI :

Les chances de réussite du DPI sont, comme toujours, très dépendantes de la quantité d'embryons qui pourront être soumis à l'analyse, encore davantage pour une anomalie chromosomique complexe puisque la proportion attendue d'embryons sains est plus faible.

Les deux tentatives de DPI ont été réalisées pour ce couple mais n'ont pas permis d'obtenir un succès du fait de la faible quantité et la mauvaise qualité des embryons.

* Pour l'étude réglementaire et éthique du dossier cf. Composer un DPI pour CCR, partition éthique.

**x28406 : Le séquençage entier des gènes BAG3, DSP, FLNC et LMNA est-elle une stratégie efficace pour l'errance diagnostic
chez les patients atteints de cardiomyopathie dilatée ?**

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Louis JANUEL (1), Valérie CHANAVAT (2), Pierre-Antoine ROLLAT-FARNIER (3), Claire BARDEL (3), Séverine NONY (4), Gilles MILLAT (2, 5), Alexandre JANIN (2, 5)

1. Laboratoire de cardiogénétique moléculaire, HOSPICES CIVILS DE LYON, BRON, France
2. Laboratoire de Cardiogénétique Moléculaire, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
3. Plateforme NGS-HCL, Cellule bioinformatique, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, Lyon, France
4. Laboratoire de Cardiogénétique moléculaire, Centre de Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, Lyon, France
5. Institut NeuroMyoGène, CNRS UMR 5310, INSERM U1217, Université de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : Variants introniques, minigène, épissage, cardiomyopathie dilatée

Résumé :

La cardiomyopathie dilatée (CMD) est une des cardiomyopathies héréditaires les plus fréquentes, dont la prévalence est historiquement évaluée à 1/2500 dans la population générale, bien que certaines études suggèrent que celle-ci soit sous-estimée. Cette cardiomyopathie est de transmission essentiellement autosomique dominante, les formes liées à l'X, autosomiques récessives ou mitochondriales étant moins fréquentes.

L'analyse génétique permet l'identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène chez environ 25 à 30 % des patients atteints de CMD. Ces variations, majoritairement privées, sont dispersées parmi plus de 50 gènes mais de récentes données moléculaires suggèrent que plus de 80% d'entre elles sont identifiées au sein des gènes *BAG3*, *DSP*, *FLNC*, *LMNA*, *MYBPC3*, *MYH7*, *TNNT2* et *TTN*. Les variations tronquantes identifiées au sein du gène codant la titine (*TTN*) représentent la cause la plus fréquente de CMD. De même, de nombreuses variations tronquantes ont été identifiées dans les gènes *BAG3*, *DSP*, *FLNC* et *LMNA*.

Des études récentes ont montré que le séquençage complet de *MYBPC3* conduisait à l'identification de plusieurs variations pathogènes introniques profondes chez des patients souffrants de cardiomyopathies hypertrophiques. Étant donné la particularité de la nature des variations identifiées, ainsi que la prévalence des gènes *BAG3*, *DSP*, *FLNC* et *LMNA*, nous avons mené une étude similaire ciblant ces quatre gènes. La cohorte utilisée se composait de 95 cas index non apparentés, et pour lesquels une analyse préalable d'un panel de 48 gènes impliqués dans les cardiomyopathies n'avait pas permis de mettre en évidence de variations pathogènes ou probablement pathogènes.

Cette approche nous a permis d'identifier 641 variations introniques. Parmi elles, une sélection basée sur des outils *in silico* a permis de mettre en évidence 5 variations génomiques affectant potentiellement les sites d'épissage naturels, ou en créant de nouveaux : 4 variations au sein du gène *FLNC* (NM_001458.4:c.602-405del, c.602-318G > A, c.1412-575C > T et c.7251+103A > T) et une au sein du gène *DSP* (NM_004415.3:c.777+715G > A). Leur pathogénicité respective a ensuite été évaluée par une technique minigène *in vitro*. Aucun impact sur l'épissage n'a été observé.

En conclusion, nos données suggèrent que les variations pathogènes introniques profondes des gènes *BAG3*, *DSP*, *FLNC* et *LMNA* ne représentent pas une proportion significative des cas de CMD. Bien que cette étude doive être répliquée dans des cohortes de plus grande taille, il apparaît ainsi que le séquençage systématique des séquences introniques des gènes *BAG3*, *DSP*, *FLNC* et *LMNA* ne semble pas être une piste intéressante pour augmenter significativement l'efficacité du diagnostic moléculaire de cette pathologie.

Pièce jointe : Abstract Whole CMD VSoumise.docx

x28408 : Caractérisation d'un anneau du chromosome 11 par cartographie optique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Emilie LANDAIS (1, 2), Marta SPODENKIEWICZ (2), Lucas HERISSANT (2), Michaela WEST (3), Martine DOCO-FENZY (2, 4)

1. PFBM, CHU de Reims, Reims, France
2. Génétique, CHU de Reims, Reims, France
3. Service Lab and Technical support Scientist, Bionanogenomics, Clermont-Ferrand, France
4. SFR CAP SANTE EA 3801, UFR de Médecine, Reims, France

Mots clefs : anneau, cartographie optique, caryotype, ACPA, SV, CNV,

Résumé :

Les anneaux chromosomiques sont des remaniements rares décrits depuis les années 1960. La majorité des publications concernent des anneaux des chromosomes X ou 20. La présence d'un anneau surnuméraire est le plus souvent associée à un gain de copie de la région concernée. L'émergence de l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) a permis de déterminer de façon plus précise la nature de ces remaniements décrits par caryotype. En revanche, comme d'autres remaniements complexes, cette caractérisation peut s'avérer difficile en présence d'un remaniement équilibré.

Nous rapportons dans cette étude la caractérisation d'un anneau du chromosome 11 associé à une délétion en regard de cette même région sur un des deux chromosomes 11. Cet anneau a été mis en évidence par caryotype en haute résolution chez une patiente à la suite d'une étude parentale. En effet, son fils est porteur d'une duplication 11q13.4q24.1 décelée lors de la réalisation du caryotype et dont les points de cassures ont été précisés par ACPA. L'orientation de cette duplication a ensuite été déterminée par hybridation *in situ* avec des sondes à façon.

Avec l'arrivée des nouvelles technologies, nous nous sommes intéressées à la visualisation des remaniements complexes par ces techniques de biologie moléculaire. Nous avons reprélevé ces deux patients pour analyser leurs remaniements par la technologie Bionanogenomics. Nous pouvons donc comparer les résultats obtenus par les technologies de cytogénétique conventionnelle avec ceux retrouvés par cartographie optique en termes de détection des variations de nombre de copies (CNV) mais aussi de variants structuraux (SV). En effet, cette technologie permet de mettre en évidence des délétions, des duplications, des translocations impliquant un ou plusieurs chromosomes. Elle permet également de préciser le sens des duplications, de visualiser les inversions et de caractériser de façon beaucoup plus précise le nombre et la localisation des points de cassure des remaniements. Les anneaux étant des structures relativement rares, peu de données de cartographie optique sont référencées dans la littérature ce qui renforce l'intérêt de cette étude pour la faisabilité de cette transition technologie dans nos laboratoires de routine de cytogénétique.

x28410 : Identification et caractérisation d'une variation du 5'UTR du gène PDGFB à l'origine d'une répression de la traduction chez un patient avec calcifications cérébrales**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Antoine Bonnevalle (1), Anne Rovelet-Lecrux (2, 3), Kevin Cassinari (2, 3), Anne-Claire Richard (2, 3), Nicole Philip (4), Karine Nguyen (4), Cyril Goizet (5, 6), Magalie Lecourtois (2, 3), Gael Nicolas (3, 2)

1. , , Rouen, France
2. Inserm U1245, Université de Rouen, Rouen, France
3. Génétique, CHU Charles Nicole, Rouen, France
4. Génétique Clinique, CHU Marseille, Hopital de la Timone, Marseille, France
5. Génétique Médicale, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
6. laboratoire MRGM, INSERM U1211, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : 5'UTR, Calcifications cérébrales primaires, PDGFB, non codant**Résumé :**

Les calcifications cérébrales primaires (CCP) sont une maladie rare microvasculaire cérébrale calcifiante. Quatre gènes de transmission autosomique dominante (*SLC20A2*, *XPR1*, *PDGFB* et *PDGFRB*) et deux gènes avec transmission autosomique récessive (*MYORG* et *JAM2*) sont décrits. Un variant pathogène est détecté dans les régions codantes de ces gènes dans moins de 50% des cas. Nous avons mené une analyse d'exome incluant les régions 5' et 3' UTR, chez 102 individus atteints de CCP sans variation pathogène identifiée au sein des régions codantes des gènes connus de CCP.

Nous avons identifié chez un cas une variation située au sein de la région 5'UTR du gène *PDGFB*(NM_002608.3) : c.-393 C>G, absente des bases de données de contrôles. Cette variation conduit à la formation d'un nouveau site ATG au sein d'une séquence fortement prédite pour initier la traduction par les logiciels DNAFSMiner, ATGpr et Net Start.

Le nouveau site ATG formé est en phase avec un codon stop placé 58 codons en aval, lui-même en amont du site naturel d'initiation de la traduction. Cette variation est présente chez le père du cas index lui aussi porteur de calcifications et absente chez la sœur indemne. Le cas index est âgé de 52 ans et ne présente pas de troubles neurologiques ; son père est âgé de 79 ans et présente depuis l'âge de 61 ans des troubles mnésiques. Nous avons mis en place un test rapporteur en transfectant des cellules HEK293 avec des plasmides contenant la séquence du 5'UTR de *PDGFB* (sauvage/mutant) devant la séquence codante de la GFP. Nous avons identifié une baisse de la quantité de GFP dans le test rapporteur, sans modification des niveaux de transcrits. Nous avons également quantifié l'ARNm dans le sang de la patiente, ne montrant pas de différence avec des contrôles. Ces tests sont en faveur d'une baisse de l'expression de la protéine *PDGFB* induite par la présence de cette variation via un mécanisme de baisse de traduction. Les mécanismes impliqués pourraient être un blocage des ribosomes au niveau du nouveau site de traduction ou un relargage des ribosomes après la traduction d'un court néo peptide, manquant le site d'initiation naturel.

Ces résultats rappellent l'intérêt de l'étude des régions non codantes des gènes déjà identifiés en pathologie humaine lorsque l'étude des régions codantes ne permet pas de diagnostic. Il s'agit de la première variation de ce type identifiée dans le cadre des CCP.

x28411 : Composer un DPI pour CCR, partition éthique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Julia LAUER ZILLHARDT (1), Sarah DONAT (1), Karen LEVESQUEAU (1), Philippe GOSSET (1)

1. Unité de Diagnostic Préimplantatoire, Laboratoires de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Site CMCO - 1 place de l'Hôpital - BP 426 - 67091 STRASBOURG CEDEX, STRASBOURG, France

Mots clefs : Diagnostic préimplantatoire (DPI), remaniement chromosomique complexe (CCR), éthique, hybridation in situ en fluorescence (FISH)

Résumé :

Nous avons été sollicités pour réaliser un Diagnostic Préimplantatoire (DPI) pour un couple dont l'homme est porteur d'un remaniement chromosomique complexe : translocation entre les chromosomes 2, 13 et 15 avec présence d'un marqueur supplémentaire dont la nature exacte n'était pas établie.

Après une première étude du dossier, le risque pour la descendance lié aux déséquilibres de la translocation à trois chromosomes, justifiait une prise en charge en DPI. Le marqueur - a priori uniquement de l'hétérochromatine du 13 ou du 15 - pouvait être exclu de l'analyse sur embryons.

Le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal de Strasbourg (CPDPN), a accepté l'indication de DPI pour ce couple mais a demandé à ce que le marqueur soit identifié (si possible) et détecté, si besoin, lors du DPI.

Nous avons pu déterminer l'origine du marqueur (dérivé du chromosome 13), redéfinir le dérivé du chromosome 15 et décrire de façon précise la formule du caryotype :

46,XY,der(2)(13qterà13q21::2p21à2qter),der(13)(13pterà13q12.11),der(15)(2pterà2p21::13q21à13q12.11::15p11à15qter)*.

Le marqueur du chromosome 13 contient entre 350 et 500 kb d'euchromatine correspondant à la région 13q12.11 qui comporte au moins un gène connu, *TUBA2* (alpha-tubuline) et plusieurs séquences potentiellement codantes dont le rôle est incertain.

La difficulté dans ce cas a été de déterminer le risque pour la descendance en cas de déséquilibre de ce dérivé du 13. En effet, le DPI n'est autorisé en France que si le couple « a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic. » (Art. L2131-4 du CSP). C'est l'évaluation de ces critères réglementaires qui permet de trancher sur la nécessité de détecter, ou non, ce marqueur lors du diagnostic sur embryon.

En parallèle il a fallu tenir compte des chances d'obtenir un embryon équilibré ou considéré comme transférable.

Nous présentons ici les questions éthiques et législatives soulevées par ce dossier, les incertitudes sur le caractère bénin du marqueur, les arguments qui ont permis au CPDPN de conclure quant à l'indication de DPI et les discussions avec le couple pour aboutir au choix des embryons à transférer.

* Pour la caractérisation de l'anomalie, le protocole d'hybridation in situ utilisé pour les cellules embryonnaires et le résultat des deux tentatives de DPI réalisées cf. Composer un DPI pour CCR, partition technique.

x28412 : Elaboration de courbes de croissance dans le syndrome de Cockayne

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sarah Baer (1, 2), Nicolas Tuzin (3), Peter B Kang (4), Shehla Mohammed (5), Masaya Kubota (6), Yvette Van Ierland (7), Tiffany Busa (8), Massimiliano Rossi (9), Godelieve Morel (10), Caroline Michot (11), Geneviève Baujat (11), Myriam Durand (12), Cathy Obringer (13), Nicolas Le May (13), Nadège Calmels (14), Vincent Laugel (1, 13)

1. Service de Pédiatrie Spécialisée et Générale, Unité de Neurologie Pédiatrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Génétique et physiopathologie de maladies neurodéveloppementales et épileptogènes, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch, France, Illkirch, France
3. Groupe Méthode en Recherche Clinique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Division of Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Etats-Unis
5. South East Thames Regional Genetics Service, Guy's and St Thomas' Hospital, London, Royaume-Uni
6. Division of Neurology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japon
7. Department of Clinical Genetics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Pays-Bas
8. Service de Génétique Médicale, Hôpital de la Timone, Marseille, France
9. Centre de référence des anomalies du développement, Service de génétique, Hospices Civils de Lyon & Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Lyon, France
10. Service de Génétique Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Rennes, France
11. Service de Génétique Clinique, Institut Imagine, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
12. Centre d'Investigation Clinique INSERM-CIC 1434, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
13. Laboratoire de Génétique médicale, INSERM U1112, IGMA, CRBS, Faculté de médecine de Strasbourg, Strasbourg, France
14. Laboratoires de Diagnostic Génétique, IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Résumé :

Le syndrome de Cockayne (CS) est un syndrome dégénératif multi-systémique avec un spectre phénotypique continu divisé en 3 phénotypes : la forme la plus sévère CS2, CS1 la forme classique et CS3 la forme à début tardif. Le retard de croissance et les difficultés alimentaires sont parmi les aspects principaux et constants du syndrome de Cockayne, avec de nombreuses complications médicales associées ; cependant ces patients tolèrent aussi très mal la suralimentation. Il nous paraissait donc important de réaliser des courbes de croissance pour ce syndrome.

Nous avons recueilli de manière rétrospective les données de croissance de patients avec CS1 et CS2 confirmés moléculairement et utilisé le logiciel *GAMLSS* pour établir des courbes de croissance spécifique en comparaison avec celle d'enfants sains issus de la base de données WHO et CDC.

Nous avons obtenu 1626 données de croissance issues de 88 patients (49 CS1 et 39 CS2) avec des mutations confirmées dans *CSB/ERCC6*, *CSA/ERCC8* et *ERCC1*, permettant d'établir des courbes de croissance jusqu'à l'âge de 6 ans pour les patients CS2 et 16 ans pour les patients CS1 en concordance avec le pronostic de survie dans cette pathologie. Les patients avec CS1 ont initialement des paramètres de croissance la naissance dans les normes, la microcéphalie apparaît en moyenne vers l'âge de 2 mois alors que le retard pondéral et statural est plus tardif entre 5 et 22 mois. Chez les patients CS2, l'ensemble des paramètres de croissance sont inférieures au 5ème percentile dès l'âge de 3 mois. La microcéphalie est précoce, présente dès la naissance chez les CS2 et autour de 2 mois chez les CS1. Sur le plan évolutif, la croissance staturale et céphalique sont plus atteintes chez les CS2 alors que la croissance pondérale paraît plus semblable entre les 2 populations.

Nous proposons ici un nouvel outil pratique utilisable facilement en clinique pour améliorer le suivi et adapter la prise en charge nutritionnelle des patients atteints de syndrome de Cockayne.

Pièce jointe : Elaboration de courbes de croissance dans le syndrome de Cockayne.docx

x28413 : Isochromosome Y dicentrique homogène associé à une microdélétion AZFbc chez un homme présentant une oligozoospermie sévère

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marie-Pierre Reboul (1), Jérôme Toutain (1), Cécile Zordan (1), Cécile Boucher (1), Guenaëlle Lancelot (1), Marie Lambert (2), Lucie Chansel-Debordeaux (3)

1. Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
2. Service de Chirurgie gynécologique et Médecine de la reproduction, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
3. Service de Biologie de la Reproduction et CECOS, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clés : isochromosome Y, microdélétion AZFbc, oligozoospermie

Résumé :

Le chromosome Y isodicentrique (idic(Y)) constitue l'une des anomalies structurales du chromosome Y les plus fréquemment retrouvées. Ce chromosome pourrait être issu d'un chromosome Y rendu instable par une délétion complète de la région AZFc ou AZFb. Il est quasiment toujours associé à la présence d'une lignée cellulaire 45,X.

Nous rapportons l'observation d'un patient actuellement âgé de 28 ans pris en charge en assistance médicale de la procréation (AMP) pour une oligozoospermie sévère d'origine non obstructive. Trois spermogrammes ont été réalisés et présentent une concentration en spermatozoïdes entre 0,07 et 1 millions/ml ($N > 16M/ml$). En biologie moléculaire, une microdélétion complète de la région AZFbc avec une délétion terminale est retrouvée. Les marqueurs proximaux utilisés pour borner cette microdélétion montrent un profil anormal (sY105 et sY121 sont non amplifiés). Aussi nous poursuivons les investigations par CGH-array et FISH. Ces analyses confirment le réarrangement du chromosome Y comprenant :

-une duplication terminale d'environ 16 Mb en Yp11.32q11.221 comprenant 35 gènes RefSeq (dont *SHOX* et *SRY*).

-une délétion hémizygote terminale d'environ 43 Mb en Yq11.221q12 comprenant 28 gènes RefSeq (dont 13 OMIM Morbid) incluant les régions AZFb et c mais pas AZFa.

En résumé ce patient porte un idic(Y) avec un point de cassure situé sur le bras long en Yq11.221q12. Ce chromosome Y anormal contient deux exemplaires du bras court, deux centromères et deux exemplaires de la partie la plus proximale du bras long. Il est retrouvé à l'état homogène dans les cellules sanguines. Cet isochromosome Y est associé à une microdélétion AZFbc.

Ces résultats ne concordent pas avec les données de la littérature. En effet ce patient présente une oligospermie et non une azoospermie comme attendue avec une délétion AZFbc. L'anomalie du chromosome Y paraît homogène chez lui alors que la très grande majorité des isochromosomes Y sont en mosaïque dû à leur instabilité. Enfin, cliniquement, en dehors d'une grande taille pouvant être en lien avec la présence du gène *SHOX* en triple exemplaires, ce patient n'a pas d'autres signes associés, alors qu'il est rapporté chez plusieurs patients porteurs de cette même anomalie un retard du langage voire un retard global du développement.

Aussi afin de compléter ces résultats et de faire un conseil génétique adapté, une fécondation in vitro étant prévue pour ce patient et sa conjointe prochainement, nous allons poursuivre les examens en faisant une FISH et une biologie moléculaire sur cellules salivaires, jugales et une FISH sur spermatozoïdes.

Cette observation rapporte le cas inhabituel d'un porteur d'un isochromosome Y dicentrique avec une microdélétion AZFbc associée à une oligozoospermie sévère qui pourra transmettre cette même anomalie à son fils. Cette observation souligne la nécessité d'un conseil génétique pour les patients porteurs d'une microdélétion du chromosome Y.

Pièce jointe : Abstract assises Rennes.docx

x28414 : Analyse de panels de gènes dans les hémopathies malignes myéloïdes : mutation somatique ou mutation constitutionnelle ? Quand le doute s'installe

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Anne Sophie Alary (1), audrey Remenieras (2), Violaine Bourdon (2), Tetsuro Noguchi (2), Cornel Popovici (2), Samira Fekairi (2), Mathilde Hevers (2), Christel Brest (2), Catherine Noguès (3), François Eisinger (3), Doriane Livon (3), Colombe Saillard (4), Raynier Devillier (4), Norbert Vey (4), Christian Chabannon (5), Hagay Sobol (2)

1. Oncogénétique moléculaire, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
2. Oncogénétique moléculaire, institut paoli calmettes, marseille, France
3. Département d'Anticipation et de Suivi du Cancer, Oncogénétique clinique, institut paoli calmettes, marseille, France
4. Département d'hématologie, institut paoli calmettes, marseille, France
5. Centre de thérapie cellulaire, unité de transplantation et de thérapie cellulaire, institut paoli calmettes, marseille, France

Mots clefs : Hémopathies malignes, hémopathies familiales, prédisposition, NGS, mutations

Résumé :

Les hémopathies malignes myéloïdes regroupent un ensemble de maladies décrites dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des hémopathies myéloïdes et des leucémies aiguës, dont la dernière révision date de 2016. On y retrouve entre autres les syndromes myélodysplasiques (SMD) et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) ainsi qu'un nouveau groupe : les hémopathies myéloïdes avec prédisposition génétique. Ce groupe contient plusieurs entités, définies notamment par la nature du gène muté (*RUNX1*, *DDX41*, *CEBPa* ...). Initialement considérées comme rares, ces formes familiales d'hémopathies semblent en fait sous-estimées. Dans le cadre de la prise en charge des hémopathies myéloïdes, l'analyse de panels de gènes par technique de séquençage massif en parallèle (NGS, Next generation Sequencing) est souvent requise. Le statut mutationnel de certains gènes peut en effet avoir un impact diagnostique, pronostic et/ ou thérapeutique. Cependant, parmi les gènes analysés, certains peuvent être mutés de façon constitutionnelle ou acquise, conduisant ainsi à des découvertes fortuites de potentielles prédispositions. Certaines prédispositions sont connues depuis de nombreuses années (*CEBPa*, thrombopénie liée à *RUNX1*...) avec des histoires familiales fortement évocatrices (aggrégation de LAM, SMD et/ou thrombopénies) mais d'autres, comme les formes familiales liées aux mutations de *DDX41*, sont de découverte plus récente et les données à leur sujet restent limitées (pénétrance, incidence...). Si des avis d'experts ont été publiés sur la prise en charge des patients porteurs de telles prédispositions (ou susceptibilités) et de leurs apparentés, il n'existe à ce jour aucune recommandation officielle.

Le laboratoire d'oncogénétique moléculaire de l'Institut Paoli Calmettes (IPC) a mis en place en 2020 l'étude moléculaire élargie par panel de gènes dans les hémopathies myéloïdes. Les résultats de ces génotypages « haut débit » ont donné lieu à des discussions en RCP moléculaire entre hématologues et biologistes à propos de l'impact diagnostique, pronostique et thérapeutique des mutations identifiées. Parmi les gènes mutés, certains ont été suspectés de l'être de façon constitutionnelle et donc de prédisposer à certaines formes d'hémopathies. Un circuit a donc été mis en place pour identifier les patients porteurs de telles mutations afin de proposer une éventuelle prise en charge adaptée, notamment en cas d'indication d'allogreffe. Mais des études au niveau national et international restent nécessaires pour établir des recommandations consensuelles et officielles sur la prise en charge de ces patients et de leurs apparentés.

Pièce jointe : RESUME.docx

x28415 : Quelle est la probabilité d'avoir un jour de la chimiothérapie pour les femmes porteuses de variants pathogènes de BRCA1 et BRCA2 qui ne réalisent pas de mastectomie prophylactique?**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Zoé GUILLAUME (1), Marine Valery (2), Baptiste Cervantes (2), Marina Di Maria (1), Sophie Villebasse (2), Veronica Goldberg (2), Suzette Delaloge (2), Marion Aupomerol (2), Lena Degousee (1), Delphine Wehrer (1), Olivier Caron (3)

1. Département de médecine Oncologique, Gustave Roussy, Villejuif, France
2. Département de médecine Oncologique, Gustave Roussy, villejuif, France
3. Département de Médecine Oncologique, Gustave Roussy Hôpital Universitaire, Villejuif, France

Mots clefs : BRCA1, BRCA2, mastectomie prophylactique, chimiothérapie**Résumé :****Rationnel**

Pour les femmes porteuses de variants pathogènes (VP) de BRCA1 et BRCA2, il est recommandé une surveillance mammaire rapprochée dès l'âge de 30 ans. L'alternative qu'est la mastectomie prophylactique diminue considérablement le risque d'apparition d'un cancer du sein, mais n'impacte que faiblement la survie, dans la mesure où le suivi par IRM permet de détecter le plus souvent des petites tumeurs. Le premier motif mis en avant par les femmes qui optent pour la mastectomie est souvent d'éviter une chimiothérapie. Si la probabilité de développer un cancer est assez bien déterminée, peu d'études évaluent le risque d'avoir à subir une chimiothérapie.

Méthode

Etude rétrospective des dossiers des patientes présentant un VP de BRCA1 ou BRCA2 suivies dans notre centre.

Résultats

Sur les 805 femmes suivies entre 2002 et 2019, 204 patientes ont déjà été incluses, le recueil des autres dossiers étant en cours. 72% des patientes ont choisi une surveillance radiologique au lieu d'une mastectomie prophylactique d'emblée (n=159 : 83 BRCA1 et 76 BRCA2, âge médian de la population à la collecte des données : 49 ans [26-80ans]). 96 n'avaient aucun antécédent de cancer. La durée médiane de surveillance était de 6 ans [2-19].

26 cancers sont survenus chez 25 patientes (15%), dont 4 cas prévalents lors du premier examen de dépistage, exclus de l'analyse. 12 de ces patientes avaient déjà un antécédent personnel de cancer du sein. Sur les 22 cas incidents dans le suivi ultérieur (dont 2 post-mastectomie prophylactique), 7 étaient des carcinome in situ (Cis). Pour les infiltrants, 80% étaient des cancers triple négatif (n=12/15, 10 BRCA1 et 2 BRCA2), 3 RH positif (1 BRCA1 et 2 BRCA2). Il s'agissait principalement de cancers de petites tailles (13/15 T1), un cancer métastatique et une probable récurrence axillaire d'un cancer préalable. Aucune patiente T1 ou Cis ne présentait d'envahissement ganglionnaire. Elles ont systématiquement eu une chirurgie et 9 (43%) ont réalisé une mastectomie bilatérale à cette occasion. 14 (dont 11 cancers triple négatif et le cas métastatique) ont reçu de la chimiothérapie et 5 une radiothérapie. Aucune patiente n'est décédée à la date de point.

Conclusion

Sur ce premier échantillon de notre série, la surveillance ultérieure par imagerie a diagnostiqué un cancer du sein chez 15% des femmes, le plus souvent alors qu'elles avaient déjà eu un cancer. Il s'agissait, comme attendu, dans la majorité des cas de petites tumeurs, toutefois sans éviter la réalisation de traitement systémique par chimiothérapie, essentiellement indiquée devant le caractère triple négatif. Avec un suivi moyen de 6 ans, 13% (11/83) des femmes BRCA1 et 4% des femmes BRCA2 (3/76) ont reçu une chimiothérapie.

Ces premières données de vie réelle seront complétées et permettront d'apporter aux femmes porteuses de variants pathogènes BRCA des éléments objectifs pour les aider dans leur choix.

Pièce jointe : Abstract 2022 28415.docx

x28417 : Anomalies génomiques des carcinomes épidermoïdes cutanés survenant chez les patients atteints d'Epidermolyse Bulleuse Dystrophique Récessive**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Hélène Ragot (1, 2), Matthias Titeux (1, 2), Claire Barbieux (1, 2), Sonia Gaucher (1, 2), Sylvain Hanein (3, 2), Maxime Battistella (4), Rose Boudan (5), Emmanuelle Bourrat (5), Alain Hovnanian (1, 2)

1. , Laboratoire des maladies génétiques de la peau, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Paris, France

2. , Université de Paris, Paris, France

3. , Plateforme de génétique translationnelle, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, Paris, France

4. Département d'Anatomopathologie, Hôpital Saint Louis, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

5. Département de Dermatologie, Hôpital Saint Louis, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France

Mots clefs : carcinome épidermoïde cutané, épidermolyse bulleuse dystrophique récessive, mutations, signatures mutationnelles**Résumé :**

L'Epidermolyse Bulleuse Dystrophique Récessive (EBDR) est une maladie cutanée héréditaire due à des mutations perte de fonction du gène *COL7A1* codant le collagène de type 7. Les patients EBDR présentent une fragilité cutanée et muqueuse responsable de décollements spontanés ou après traumatisme minime entraînant des complications locales et systémiques, dont la plus grave est le développement de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC). A ce jour, aucun traitement ne prévient le risque de récurrence de CEC chez les patients EBDR. Des études ont montré que le microenvironnement, via l'inflammation chronique, le remodelage de la matrice extracellulaire et la fibrose, jouait un rôle majeur dans la survenue des CEC chez les patients EBDR. Cependant, les mécanismes responsables du comportement particulièrement invasif et agressif de certains de ces CEC restent mal connus. L'objectif de notre étude est de caractériser les anomalies génomiques des CEC et de la peau péri-tumorale des patients EBDR, en tenant compte de l'évolution (agressive ou non) du CEC.

Nous avons réalisé une analyse génomique par séquençage nouvelle génération (NGS) utilisant un panel de 383 gènes impliqués dans les cancers épithéliaux, sur 22 CEC issus de 15 patients EBDR (4 hommes et 11 femmes). Les mutations délétères et les signatures mutationnelles ont été analysées à l'aide du logiciel « Polyquery » et le package R « DeconstructSig » respectivement. Trois patients ont présenté un CEC initial d'évolution agressive avec une récurrence à 3 mois. Les 13 autres patients EBDR ont développé un CEC d'évolution non-agressive. L'âge médian du diagnostic au 1^{er} CEC était de 28 ans (de 18 à 48 ans) et chaque patient a développé en moyenne 4,4 CEC primaires. L'analyse NGS a permis de mettre en évidence une implication prédominante des signatures mutationnelles 3, 9 et 11, impliquées dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Nous avons par ailleurs identifié 140 gènes porteurs d'au moins une mutation délétère ou une variation du nombre de copies. *TERT* (86%), *NOTCH1* (45%), *CASP8* (41%) et *FAT1* (36%) représentaient les gènes les plus fréquemment mutés dans notre cohorte indépendamment de l'évolution agressive ou non-agressive du CEC. Dix-huit gènes sont spécifiquement mutés dans les CEC des 3 patients EBDR ayant présenté une évolution agressive. L'analyse d'enrichissement basée sur ces 18 gènes a mis en évidence une potentielle altération des voies WNT, RHO Gase et de la régulation de l'actine, qui sont des voies de signalisation reliées à la transition épithélio-mésenchymateuse.

Notre étude NGS basée sur notre panel de 383 gènes mutés dans les cancers épithéliaux a permis d'identifier plusieurs altérations moléculaires dans les CEC EBDR, dont certaines pourraient être impliquées dans une progression tumorale agressive. Ces résultats pourraient améliorer la compréhension des voies physiopathologiques impliquées dans les CEC chez les patients EBDR et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

x28418 : Analyse pan-génomique dans le Diagnostic Prénatal Non Invasif (DPNI) : étude d'un cas clinique avec une anomalie de structure déséquilibrée

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Vignesh-Guru, Victor Pillay (1), Nathalie Marle (1), Anne-Laure Mosca-Boidron (1), Charles Chaugne (1), Davide Callegarin (1), Nafiz Abdoul-Carime (1), Julian Delanne (2), Laurence Faivre (2), Corinne Sault (3), Patrick Callier (4)

1. Laboratoire de Génétique Chromosomique et Moléculaire, PBHU, CHU DIJON, Dijon, France
2. Centre de génétique, Hôpital d'enfants, CHU DIJON, Dijon, France
3. Laboratoire DPNI, Eurofins Biomnis, Lyon, France
4. Laboratoire de Génétique Chromosomique et Moléculaire, PBHU, CHU DIJON, DIJON, France

Mots clefs : DPNI, WGS, ACPA, CNV, FISH

Résumé :

Introduction

Le dépistage prénatal non invasif (DPNI) par analyse pan-génomique consiste en un séquençage de l'ADN fœtal libre circulant (ADNlc). Il permet la détection d'anomalies de structure déséquilibrées et des anomalies de nombre en plus des principales trisomies. L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française recommande la restitution des aneuploïdies autres que les T13, 18 et 21 selon les chromosomes concernés. En revanche, il n'existe pas encore de consensus sur la conduite à tenir devant des anomalies de structure déséquilibrées, la démarche est alors au cas par cas.

Nous rapportons le cas d'une patiente qui a bénéficié d'un DPNI WG (Whole Genome) après dépistage combiné du 1^{er} trimestre estimant un risque à 1/622, sans signe échographique. Une délétion interstitielle sur le chromosome 13 a été décelée.

Matériels et méthodes

Le DPNI a été réalisé au laboratoire Eurofins BIOMNIS de Lyon. Ce test permet de réaliser le dépistage des trisomies 13, 18, 21, des autres aneuploïdies ainsi que des Variations du Nombre de Copies (CNVs) de plus de 7 Mb. Un DPNI positif nécessite la réalisation d'un prélèvement invasif par ponction de liquide amniotique avec analyses en cytogénétique afin de confirmer ou non les anomalies dépistées. La confirmation des résultats a été faite au laboratoire de Génétique Chromosomique et Moléculaire du CHU de Dijon à partir d'un prélèvement de liquide amniotique. Un caryotype, une Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) et une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) ont été faits.

Résultats

Le DPNI a été rendu positif avec une délétion 13q22.1q31.1. L'analyse en FISH a permis de confirmer la délétion et a mis en évidence son caractère *de novo*. L'ACPA a également confirmé ce CNV d'une taille minimale de 11 Mb et a défini ses bornes : chr13:75104102-86264618 (hg19). En revanche, l'anomalie n'était pas visible au caryotype.

Discussion

Dans les bases de données, une seule délétion comparable est rendue probablement pathogène en prénatal. D'autres délétions de la région sont classées pathogènes mais découvertes en postnatal. Au regard des données de la littérature, de la taille et du caractère *de novo* de la délétion, le CNV a été rendu pathogène. Le couple a été informé du pronostic et a formulé une demande d'interruption médicale de grossesse. Le DPNI WG permet de dépister plus d'anomalies. Sans consensus clair, la décision de rendre ou non ces résultats, peut être délicate. En effet, il faut s'attendre à des faux-positifs, ce qui multiplierait les actes invasifs. De plus, le conseil génétique associé à la découverte d'une anomalie de pronostic incertain et sans données bibliographiques claires, pourra s'avérer compliqué.

Conclusion

Ce cas clinique souligne les avantages de l'approche pan-génomique dans le DPNI en comparaison des études ciblées. Des études prospectives de grande ampleur avec analyse de données précises sont néanmoins nécessaires afin

d'évaluer son apport et son impact dans le suivi des grossesses.

x28419 : Des mutations dites de novo de MEN1 masquant un mosaïcisme chez un parent : la difficulté du conseil génétique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pauline ROMANET (1, 2), Arnaud LAGARDE (1), Lucie COPPIN (3), Valérie AUBERT (4), Marie-Françoise ODOU (3), Antoine TABARIN (5), Anne BARLIER (1, 6)

1. biologie Moléculaire, AP-HM, Marseille, France
2. INSERM, MMG, Aix Marseille Univ, marseille, France
3. Biochimie biologie moléculaire, CHU Lille, Lille, France
4. Endocrinologue , libéral, Metz, France
5. Endocrinologie et oncologie endocrinienne, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
6. INSERM, MMG, Aix Marseille Univ, Marseille, France

Mots clefs : MEN1, de novo, mosaïque, digital NGS

Résumé :

Dix pourcents des nouveaux cas de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 sont dues à des mutations du gène *MEN1* dites *de novo*, c'est-à-dire présentes chez l'individu mais absentes du patrimoine génétique de ses parents¹. Dans la littérature, 3 mutations apparemment *de novo* avaient en fait été héritées d'un parent porteur de la même mutation mais à l'état de mosaïque, donc indétectable dans le sang par les techniques de séquençage classique².

Nous avons repris tous les cas de mutations de *MEN1* à priori *de novo* recensés au laboratoire de biologie moléculaire de La Conception à Marseille, et avons analysé l'ADN des parents par une technique de séquençage à haut débit permettant de détecter les mutations de faible fréquence allélique, le digital NGS. Parmi les 9 familles NEM1 analysées, la mutation de l'enfant a été retrouvée 2 fois chez l'un des 2 parents. Dans les 2 cas, le parent était symptomatique, un avait développé des lésions avant que le diagnostic ne soit porté chez son enfant. Dans tous les autres cas les parents étaient asymptomatiques.

En conclusion :

- 1) Les mutations en mosaïque du gène *MEN1* sont probablement sous-estimées car non recherchées systématiquement
- 2) Un parent symptomatique d'un enfant porteur d'une mutation apparemment *de novo* doit être considéré comme porteur de la mutation à l'état de mosaïque, et doit en conséquence bénéficier d'un suivi de NEM1 et d'un conseil génétique adapté au risque de récurrence.

¹Lemos, Hum Mut, 2008, ²Farook, Endoc Abs, 2011 ; Coppin EJE 2019 ; Beijers, EJE, 2019

x28421 : MOOC "Diagnosing Rare Diseases: from the Clinic to Research and back" - Retour d'expérience

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Roseline FAVRESSE (1), Laurence FAIVRE (2), Chrystelle COLAS (3)

1. Fondation Maladies Rares, Fondation Maladies Rares, Paris, France

2. CHU Dijon, Filière Anddi-Rares, ERN ITHACA, FHU Translad, Dijon, France

3. Institut Curie, Institut Curie, ERN GENTURIS, Paris, France

Mots clefs : MOOC, formation en ligne, diagnostic, recherche, international, EJP RD, pédagogie, mentoring

Résumé :

Le MOOC (*Massive Open Online Course*) « **Diagnosing Rare Diseases: from the Clinic to Research and back** » a été développé dans le cadre du cours académique de l'EJP RD (*European Joint Programme on Rare Diseases*). Ce cours académique est développé sous la forme d'un continuum au travers de 5 MOOCs. Les sujets et le format de ces MOOCs ont fait l'objet en 2019 d'un travail de sélection, d'évaluation des besoins et de priorisation via 30 entretiens qualitatifs menés auprès d'experts du domaine ainsi que d'une enquête européenne (352 répondants).

Les MOOCs, accessibles gratuitement, sont développés en anglais pour permettre l'accessibilité à un public international. Les cibles principales sont les étudiants (médecine/recherche) et les professionnels de santé mais un public plus large est susceptible d'être intéressé. Ils sont développés avec les experts européens du domaine, notamment des représentants des ERN (Réseaux européens de référence) et abordent des thèmes transversaux aux maladies rares : diagnostic des maladies rares d'origine génétique, thérapies personnalisées innovantes, recherche translationnelle, méthodologies statistiques des essais cliniques, données : aspects éthiques et réglementaires.

Le MOOC "Diagnostic" a été co-développé par les ERN Ithaca et Genturis et la Fondation Maladies Rares. Disponible via la plateforme FutureLearn, le MOOC peut être suivi lors de sessions annuelles. Il se déroule de manière asynchrone et le contenu est réparti sur 5 semaines, pour un volume global d'une quinzaine d'heures.

Au travers de 118 étapes, ce cours aborde les différents aspects et étapes du parcours diagnostique des maladies rares, à la fois sous l'angle clinique et l'angle recherche. Afin d'imprimer un rythme et de diversifier les outils pédagogiques proposés, 30 vidéos ont été réalisées spécifiquement pour ce cours, notamment huit vidéos « motion ». 14 experts internationaux ont été interviewés, notamment 7 représentants de patients. La formation est interactive, près d'un tiers des étapes sollicitant un engagement de la part des apprenants. Neuf exercices ont été créés et plus de 65 publications référencées.

La première session du MOOC s'est déroulée de fin avril à début août 2021. Elle a attiré près de 1 800 participants de 118 pays, de profils variés (étudiants, médecins, chercheurs, patients et représentants de patients, etc.). 1794 commentaires ont été générés par les apprenants. Avec un taux de complétion de 18,9%, le taux de satisfaction était de 91,5%.

Cette première session a permis de confirmer le fort besoin de formation en recherche diagnostique pour les maladies rares en Europe mais aussi dans d'autres régions du monde. Le public, extrêmement diversifié, a démontré l'intérêt d'une formation évolutive, adaptée à la fois à des novices mais aussi à un public plus expert. Cette première session a également démontré l'importance d'accompagner et de modérer les commentaires pour optimiser l'expérience d'apprentissage en ligne.

x28422 : Apport d'une approche combinant panel de gènes, Polygénique Risk Score et facteurs de risque non génétiques dans le conseil génétique d'apparentées indemnes rencontrées pour des tests ciblés BRCA1, BRCA2 ou PALB2.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Antoine DE PAUW (1, 2), Amélie ANOTA (3), Jean-Luc KOP (4), Ophélie BERTRAND (1, 2), Maud BLANLUET (5, 6), Bruno BUECHER (1, 2), Chrystelle COLAS (1, 2), Hélène DELHOMELLE (5, 2), Emmanuelle MOURET-FOURME (1, 2), Marion GAUTHIER-VILLARS (1, 2), Lisa GOLMARD (5, 2), Jessica LE GALL (5, 2), Marine LE MENTEC (1, 2), Claire SAULE (1, 2), Mathias SCHWARTZ (5, 2), Fatoumata SIMAGA (5, 2), Marie-Charlotte VILLY (5, 2), Mathilde WARCOIN (7, 2), Eléonore FROUIN (8, 9), Sylvie DOLBEAULT (10, 2), Anne BREDART (10, 2), Dominique STOPPA-LYONNET (1, 11)

1. Service de génétique, Institut Curie, Paris, France
2. Service de génétique, Université PSL, Paris, France
3. 4. Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre Léon Bérard, Lyon, France
4. 5. Département de psychologie 2LPN, Université de Lorraine, Nancy, France
5. 1. Service de génétique, Institut Curie, Paris, France
6. 1. Service de génétique, Université PSL, Paris, France
7. 1. Service de génétique, Institut Curie, PARIS, France
8. Unité de bioinformatique clinique, Institut Curie, Paris, France
9. Unité de bioinformatique clinique, Université PSL, Paris, France
10. Unité de psycho-oncologie, Institut Curie, Paris, France
11. Service de génétique, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : Conseil génétique, cancer du sein, test ciblé, panel de gènes, PRS

Résumé :

L'identification de variants pathogènes (VP) constitutionnels, chez des cas index, dans des gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire, tels que *BRCA1/2* ou *PALB2*, permet aux apparentés de réaliser un test dont le résultat guidera leur prise en charge. Ce test consiste à rechercher le VP identifié dans une famille donnée, ce qui permet de montrer que l'apparenté est soit à risque de cancer équivalent à celui de la population générale pour les non porteurs, soit à très haut risque pour les porteurs. Le cancer du sein étant une maladie multifactorielle, la dichotomisation (non porteur/ porteur) n'est aujourd'hui plus satisfaisante. Les évolutions technologiques et scientifiques doivent nous permettre de modifier nos pratiques pour tendre vers une évaluation plus individualisée du risque de cancer du sein.

Dans le cadre du projet européen BRIDGES (Breast cancer Risk after Diagnostic GENE Sequencing), nous avons proposé à 200 femmes indemnes, rencontrées pour un test ciblé *BRCA1/2* ou *PALB2*, l'analyse d'un panel de 8 gènes (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *ATM*, *CHEK2* et *BRIP1*) et le calcul d'un Polygenic Risk Score (PRS). Nous avons ensuite intégré les résultats ainsi que le poids de leur histoire familiale et des facteurs de risque non génétiques dans l'évaluation personnalisée de leur risque de cancer du sein. Cette évaluation a été faite grâce à l'outil CanRisk et trois niveaux de risque ont été définis : le risque de la population générale (risque cumulé sur la vie <20%), le risque élevé (compris entre 20% et 30%) et le risque très élevé (>30%).

Sur les 200 femmes, 65 étaient porteuses du VP connu dans la famille (VPf) et 135 n'en étaient pas. Trois nouveaux VP des gènes *BRCA2*, *RAD51C* et *ATM* ont été identifiés grâce à l'analyse du panel. Parmi les porteuses du VPf, les estimations de risque de cancer du sein ont permis d'identifier des femmes considérées comme « plus à risque » que le risque mammaire connu dans leur prédisposition. Parmi les non porteuses du VPf, le risque de certaines a été reclassé dans la catégorie de risque élevé ou de risque très élevé ». Toutes ont bénéficié de recommandations de surveillance ajustées sur leurs risques, recommandations validées en RCP de génétique. Enfin, le choix a été fait de ne pas faire de désescalade dans les modalités de surveillance des femmes qui avaient un risque plus faible que celui attendu du seul fait du résultat du test ciblé.

Les données issues de ce travail ont permis de renforcer la surveillance de femmes identifiées à haut risque ou très haut risque de cancer du sein qui avaient pourtant un test ciblé négatif. Bien que le caractère prédictif de ces estimations de risque ne soit pas évalué, nous avons pu montrer qu'une telle approche permettait de moduler les recommandations de surveillance tant chez les porteuses que les non-porteuses. Des études prospectives validant le caractère prédictif d'outils tels que CanRisk restent cependant indispensables.

Pièce jointe : Abstract Assises de génétique 2022 Version finale.docx

x28423 : Intérêt et limites du séquençage de nouvelle génération long reads pour le diagnostic des maladies par amplifications de répétitions

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

PATRICIA FERGELOT (1, 2), CHRISTOPHE BOURY (3), BENJAMIN PENAUD (3), BENOIT ARVEILER (4, 2), REMI BELLANCE (5), MICHEL KOENIG (6), SERGE LUMBROSO (7, 8), CAROLINE ROORYCK-THAMBO (4, 2), ISABELLE COUPRY (2), STEVANIN GIOVANNI (9, 10), LEPAIS OLIVIER (3), CYRIL GOIZET (11, 2)

1. service de génétique médicale, CHU de Bordeaux, BORDEAUX, France
2. MRGM U1211, INSERM Université de Bordeaux , Bordeaux, France
3. plateforme génome transcriptome de Bordeaux, INRAE Université de Bordeaux, UMR BIOGECO 1202, Cestas, France
4. service de génétique médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
5. laboratoire de Neuromyologie, Centre de Référence Caribéen des maladies neuromusculaires rares , Fort-de-France, Martinique
6. Laboratoire de Génétique Moléculaire, EA7402 Institut Universitaire de Recherche Clinique, Montpellier, France
7. Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire , CHU Nîmes, Nîmes, France
8. UMR1051 , Inserm Institut des Neurosciences de Montpellier (INM) , Montpellier, France
9. INSERM/Sorbonne Univ U1127, CNRS UMR7225,, Institut du Cerveau (ICM), Paris, France
10. , EPHE Université Paris Sciences et Lettres, Paris, France
11. centre de référence neurogénétique service de génétique médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : amplifications de répétitions, neurogénétique, NGS long reads, Cas9

Résumé :

Les maladies neurogénétiques représentent les formes héréditaires des maladies neurologiques. Elles constituent une constellation de maladies différentes, qui peuvent soit affecter principalement le neurodéveloppement, soit à l'opposé se traduire par une neurodégénérescence précoce. Le nombre très important de ces maladies, avec des signes et symptômes neurologiques chevauchants et l'immense hétérogénéité génétique associée, rendent souvent l'établissement d'un diagnostic précis particulièrement long et difficile. Un mécanisme original de variants pathogènes, l'amplification de répétition de nucléotides, a été découvert dès 1991. Depuis 30 ans, le nombre de maladies causées par un tel mécanisme d'amplification dans divers gènes n'a cessé d'augmenter conduisant à des classifications basées sur le tableau clinique, le type de répétitions et leur localisation en région codante ou non codante. Très récemment l'identification de l'amplification responsable du syndrome CANVAS a été facilitée par la technologie du séquençage *long reads*.

Les problématiques en diagnostic sont de 2 ordres : i) le NGS dit *short reads* ne permet pas d'identifier les amplifications de répétitions de nucléotides, ii) un faible nombre de laboratoires éparpillés sur le territoire offre l'étude moléculaire de ces maladies. En France, aucun laboratoire de diagnostic ne propose l'intégralité des analyses loci-spécifiques. L'objectif de notre étude exploratoire est de comparer le séquençage *long read* Oxford Nanopore aux protocoles de référence pour 9 maladies par amplification de répétitions (gènes *FMR1*, *DMPK*, *ZNF9*, *SCA2*, *JPH3*, *HD*, *FXN*, *C9ORF72*, *RFC1*). Pour le ciblage de ces gènes, une étape d'enrichissement en régions répétées d'intérêt est nécessaire. Des préparations d'ADN génomique à l'aide d'une enzyme de la famille Cas sont préconisées pour éviter la PCR, incompatible. L'alternative depuis fin 2020 est le séquençage du génome entier associé à l'analyse en temps réel par « *adaptive sampling* », basée sur le ciblage initial et un enrichissement, non plus moléculaires mais bioinformatiques des séquences d'intérêt, nécessitant des ressources informatiques dont nous ne disposons pas encore en routine diagnostique. Dans notre étude, la technologie utilisée est le séquençage Oxford Nanopore (ONT) sur le séquenceur GridION équipant la Plateforme Genome Transcriptome de Bordeaux (PGTB). Les performances et limites du séquençage *long reads* après ciblage Cas9 des 9 *loci* sur l'ADN extrait au laboratoire diagnostique seront présentées. Cette étude pilote de faisabilité ouvre la voie à de nouvelles stratégies basées sur l'utilisation d'une seule technologie moderne pour des investigations

génétiques les plus complètes possibles dans le champ des maladies neurogénétiques : recherche en un seul temps des anomalies de dosage génique, des amplifications de répétitions nucléotidiques, des variants ponctuels conventionnels et des modifications épigénétiques de l'ADN (profils de méthylation).

Pièce jointe : Fergelot P - long reads Bordeaux.doc

x28424 : Case report : mutation consitutionnelle de novo de BRCA1 chez une patiente de 46 ans présentant un cancer sereux de haut grade de l'ovaire

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

ANIKA BENSEN (1), Virginie BUBIEN (1), Angela Babin (1), Emmanuelle Barouk-Simmonet (1), Françoise Bonnet (1), Anaïs Dupré (1), Eglantine Jolly (1), Nathalie Jones (1), Thibaut Matis (1), Sabine Raad (1), Benoît Rucheton (1), Joris Salomon (1), Nicolas SEVENET (1)

1. onco-génétique, Institut Bergonié, Bordeaux, France

Mots clefs : BRCA1, mutation de novo, cancer de l'ovaire

Résumé :

Introduction : Les mutations constitutionnelles de BRCA1 et BRCA2 sont héritées selon un mode de transmission autosomique dominant. Les cas rapportés de mutation de novo de BRCA1 ou BRCA2 sont rares, 18 patients (10 BRCA1 et 8 BRCA2) ont été rapportés dans la littérature. La prévalence du taux de neo-mutation de BRCA1 est de 0.4% (0.1-1.1%) et celui de BRCA2 à 0.1% (0.02-0.8%) IC 95%. Ces résultats sont surprenants, si ces taux sont comparés aux prévalences des neo-mutations dans d'autres gènes de predisposition connue, comme les gènes APC (11-25%), NF1 (74%) ou RB1 (90%).

Méthodes : Une analyse HBOC a été réalisée chez une patiente ayant présenté un adénocarcinome séreux de haut grade de l'ovaire à l'âge de 46 ans et une tumeur urothéliale papillaire de la vessie à faible potentiel de malignité à 39 ans (contexte tabagique ancien). Sur le plan familial, il n'y a pas d'antécédant néoplasique évocateur d'une prédisposition génétique au cancer de l'ovaire. Il a été retrouvé chez la patiente un réarrangement de grande taille de BRCA1, délétant la jonction entre l'intron 15 et l'exon 16, et nomencaturée c.4676-6_4684delTTTCAGAGGGAACCC, p. ?.

Il s'agit d'un variant très rare, car il n'a encore jamais été identifié en population générale ni dans des bases d'individus atteints. Une étude de transcrit est en cours afin de caractériser la nature du retentissement sur l'épissage de ce variant.

Sur le plan tumoral (tissu ovarien) ce réarrangement de grande taille de BRCA1 a été détecté également, avec un rapport allélique de 51% (cellularité tumorale de 70%)

Des tests ciblés ont été réalisés chez ses parents, indemnes de pathologie tumorale à l'âge de 78 et 76 ans. Les parents ne sont pas porteurs de la mutation BRCA1 retrouvée chez leur fille. Une analyse d'haplotypage a été réalisée pour confirmer la parentalité.

Conclusion : Il s'agit d'une néo-mutations de BRCA1. Il n'y a pas d'autres individus à tester dans la branche paternelle ou maternelle de la patiente, qui est fille unique. Les 3 enfants de la patiente étant encore mineurs, il leur sera proposé à l'âge adulte un test ciblé.

Il est important de reconnaître ces situations rares pour aider à mieux caractériser la prévalence de ces mutations de novo de BRCA, mais également pour adapter le conseil génétique dans les familles concernées.

x28425 : Faisabilité de la cartographie optique du génome en prénatal et en fœtopathologie : évaluation de l'extraction d'ADN long read pour chaque type de matrice

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Carole Goumy (1), Lauren Véronèse (1), Michaela West (2), Charles Poncet (3), Delphine Voisin (1), Gaëlle Salaun (1), Laetitia Gouas (1), Céline Pebrel (1), Andrei Tchirov (1), Gwendoline Soler (1), Philippe Vago (1)

1. Cytogénétique Médicale CHU Clermont-Ferrand, CHU ESTAING - FACULTE DE MEDECINE CYTOGENETIQUE MEDICALE, Clermont-Ferrand, France
2. Bionanogenomics, Bionanogenomics, Clermont-Ferrand, France
3. UMR 1095 INRAE/UCA GDEC, Platerforme Gentyane, Clermont-Ferrand, France

Mots clefs : cartographie optique du génome, prénatal, fœtopathologie

Résumé :

La cartographie optique (CO) est une alternative prometteuse aux techniques conventionnelles et moléculaires de cytogénétique. Elle permet de mettre en évidence des anomalies chromosomiques de nombre et de structure équilibrées et déséquilibrées avec une résolution supérieure à celle des techniques usuelles (caryotype et ACPA notamment).

Cette technologie a récemment été évaluée dans plusieurs études rétrospectives en onco-hématologie, essentiellement, mais également en constitutionnel, sur des prélèvements sanguins, de moelle osseuse, ainsi que sur des cultures cellulaires. Les résultats de CO ont été comparés à ceux obtenus avec les techniques usuelles de cytogénétique avec 100% de concordance. La CO a également permis de mettre en évidence des anomalies additionnelles d'intérêt clinique¹⁻⁴.

La performance de la CO à partir de prélèvements fœtaux reste à évaluer. En effet, la principale limite de cette technologie est qu'elle nécessite l'obtention de fragments d'ADN longs et une quantité d'ADN suffisante. La richesse en cellule est très variable d'un tissu à l'autre et il est nécessaire d'avoir une quantité de cellule suffisante mais pas trop importante (environ 1,5 millions). La qualité du tissu est également déterminante : en fœtopathologie les tissus sont souvent macérés et l'ADN dégradé en cas de mort fœtale *in utero*. Le délai entre le prélèvement et la congélation est également un facteur important.

Dans cette étude nous évaluons la faisabilité de la CO (système Saphyr de Bionano Genomics) à partir de prélèvements de villosités chorales et placentaires et de biopsies fœtales (cordon, peau). La quantité de matériel requise ainsi que la qualité des ADN long read obtenus seront définis en fonction des tissus. La quantité d'ADN est mesurée avec le système Qubit (ThermoFisher Scientific®) et la taille des fragments d'ADN avec la technologie Femto pulse (Agilent®). Les résultats de CO obtenus seront comparés à ceux obtenus par les techniques classiques de cytogénétique (caryotype, FISH, ACPA) (analyses en cours).

Notre étude permettra d'évaluer la faisabilité de la CO en prénatal et en fœtopathologie. L'intérêt et la place de cette technologie dans la stratégie du diagnostic prénatal chromosomique seront évalués dans un second temps lors d'une étude prospective en double aveugle.

Pièce jointe : Faisabilité de la cartographie optique en cytogénétique prénatale et fœtopathologique.docx

x28428 : Duplication homozygote 17p13.3 incluant le gène *BHLHA9* responsable d'un syndrome de Gollop-Wolfgang

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Julien Osouf (1), Audrey Schalk (1), Nadège Calmels (1), Alexia Lemaire (1), Sylvie Friedmann (1), Odile Nullans (1), Salima El Chehadeh (2), Fernand Pauly (3), Anne De Saint Martin (3), Laurent Bund (4), Sophie Scheidecker (1)

1. Laboratoires de diagnostic génétique, IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Service de Génétique Médicale, IGMA, CRBS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Service de Pédiatrie Spécialisée et Générale, Unité de Neurologie Pédiatrique, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Service de chirurgie pédiatrique orthopédique et traumatologique, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : Syndrome de Gollop-Wolfgang, gène *BHLHA9*, duplication homozygote 17p13.3

Résumé :

Le syndrome de Gollop-Wolfgang représente une malformation des membres rare caractérisée par l'association d'une duplication fémorale distale, une agénésie tibiale et une ectrodactylie avec une atteinte le plus souvent asymétrique. Le gène *BHLHA9* code pour un facteur de transcription impliqué dans la régulation de la formation des membres durant l'embryogénèse. Des gains de copie (duplications, triplications ou quadruplications) de la région 17p13.3, incluant *BHLHA9*, sont une des causes d'ectrodactylie non syndromique ou de forme complexe telle que le syndrome de Gollop-Wolfgang, de transmission autosomique dominante, avec expressivité (inter et intrafamiliale) variable et pénétrance incomplète. Les anomalies des membres sont plus fréquemment observées chez les individus porteurs de triplications (4 copies) que chez les porteurs de duplications (3 copies).

Nous rapportons l'observation d'un patient âgé de 12 mois porteur de malformations des membres inférieurs à type de luxation bilatérale des chevilles responsable de pieds-bots, de fémurs courts avec duplication fémorale, d'agénésie tibiale, et d'ectrodactylie des deux pieds (quatre rayons à gauche et deux à droite). Ces anomalies sont toutes bilatérales et asymétriques. Il ne présente aucune anomalie des mains, se développe bien, et le reste du bilan malformatif réalisé ne retrouve aucune autre anomalie. Il s'agit du quatrième enfant d'un couple apparenté (cousins germains) asymptomatique.

L'analyse chromosomique sur puce à ADN par CGH array (Microarray 180K, Agilent) a mis en évidence un gain de 2 copies de la région 17p13.3 d'une taille minimale de 59 kb situé en amont du gène *BHLHA9*. Ce gène étant inclus dans ce gain de copies en considérant les bornes maximales (absence de sondes oligonucléotidiques au niveau du gène *BHLHA9*), une étude ciblée par PCR quantitative a été réalisée et a permis de confirmer qu'il s'agissait d'un gain de 2 copies incluant la totalité du gène. Nous avons pu déterminer que chacun des parents est porteur d'un gain d'1 copie. Ces résultats sont ainsi compatibles avec la présence d'une duplication 17p13.3 à l'état homozygote chez l'enfant, héritée de chacun des parents, asymptomatiques cliniquement (aucune radiographie réalisée).

A notre connaissance, il s'agit du premier patient porteur d'une duplication à l'état homozygote du gène *BHLHA9* responsable du syndrome de Gollop-Wolfgang. Cette observation soutient l'hypothèse qu'une expression dose-dépendante du gène *BHLHA9* est impliquée dans ces anomalies des membres. La description de plus cas est cependant nécessaire afin de tenter

d'expliquer la différence d'expression de ces CNV allant de l'ectrodactylie d'une main isolée à la triade malformative caractéristique observée dans le syndrome de Gollop-Wolfgang.

Pièce jointe : Duplication homozygote 17p13.3 incluant le gène BHLHA9 responsable d'un syndrome de Gollop-Wolfgang.docx

x28429 : Evolution de la littérature sur l'évaluation médico-économique des technologies NGS

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Camille LEVEL (1), Aurore PELISSIER (2), Christine PEYRON (2), Laurence FAIVRE (1)

1. Centre de Génétique, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
2. Laboratoire d'Économie de Dijon (LEDI), Université de Bourgogne, Dijon, France

Mots clefs : évaluation médico-économique, séquençage haut-débit, économie de la santé

Résumé :

Les technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) constituent le type de technologie de médecine de précision qui connaît la croissance la plus rapide, notamment parce qu'outre la quantité et la complexité des données qu'elles produisent, elles ont le potentiel d'utiliser des sources d'information puissantes pouvant améliorer le diagnostic des maladies génétiques et réduire l'incertitude clinique et économique en matière de santé au niveau du patient. Si leur utilisation clinique est en augmentation, elles posent toutefois de réels défis pour l'évaluation des technologies de la santé (ETS). En effet, ces dernières années, plusieurs études ont recensé des challenges méthodologiques dans leur évaluation économique : manque d'essais cliniques évaluant les technologies NGS qui pourraient être utilisés pour alimenter les analyses coût-efficacité, difficultés de prise en compte de tous les résultats des NGS et de la notion d'incertitude, incohérence des approches économiques utilisées dans les différentes études, etc. Pourtant, les preuves systématiques sont essentielles à la formulation d'une politique nationale de santé visant à fournir un financement public pour l'intégration du séquençage génomique dans les soins cliniques de routine. Dans le cadre du WP3 *Changing patient lives: Translation to the clinic* du projet H2020 Solve-RD, nous avons examiné, par le biais d'une analyse documentaire structurée, les études traitant de l'évaluation du séquençage de manière large, issues de Medline, Google Scholar et ScienceDirect, entre 2008 et 2020. Cette revue systématique de la littérature a permis d'identifier 7523 articles dont 1245 ont ensuite été retenus suite à la lecture de leur abstract. Une méthode d'analyse originale a ensuite été mobilisée car ce corpus d'article a été analysé qualitativement à l'aide du logiciel d'analyse thématique Nvivo. Une typologie a alors été créée afin de faciliter l'analyse, la classification et la synthèse de ces diverses études. Notre recherche s'est ensuite concentrée sur la mise en application des diverses recommandations faites par les économistes sur les évaluations économiques des technologies NGS. Deux listes de contrôle reconnues en économie de la santé pour une évaluation économique bien menée ont été utilisées pour analyser la méthodologie mise en place dans ces articles. Enfin, une méta-analyse est en cours de réalisation afin de déterminer les diverses sources d'hétérogénéité possibles au sein de ces études. Sont analysés les types d'évaluation économiques mobilisées, le point de vue choisi, la technologie évaluée (panel, ES, GS), la date de publication, le contexte (pédiatrique, maladie rares, cancer, pratique clinique, recherche, thérapeutique, etc.), les tailles d'échantillon. Le but de ce second travail est de chercher à définir si les multiples conseils prodigués ont permis d'accroître la rigueur des méthodologies employées et d'améliorer la synthèse des évaluations économiques sur les NGS.

Pièce jointe : Evolution de la littérature sur l'évaluation médico-économique des technologies NGS.docx

x28430 : SIX5 : nouveau gène candidat pour le spectre oculo-auriculo-vertébral

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Angèle Tingaud-Sequeira (1), Thomas Sagardoy (2), Sara Tunon De Lara (3), Didier Lacombe (4), Aurélien Trimouille (5), Caroline Rooryck (4)

1. MRGM, Inserm U-1211, Inserm-Université de Bordeaux, Bordeaux, France
2. Service d'oto-rhino-laryngologie, CHU de Bordeaux, bordeaux, France
3. Maladies Rares: Génétique et Métabolisme , Inserm U1211, bordeaux, France
4. MRGM, Inserm U-1211/Service de Génétique Médicale, Inserm-Université de Bordeaux/ Hôpital Pellegrin-CHU Bordeaux, bordeaux, France
5. Service de Génétique Médicale, Hôpital Pellegrin-CHU Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : spectre Oculo-Auriculo-Vertébral, étiologie génétique, OAVS, Goldenhar, SIX5

Résumé :

Le spectre Oculo-Auriculo-Vertébral (OAVS) est une anomalie du développement embryonnaire associant des malformations des structures dérivées des deux premiers arcs branchiaux. Son étiologie est encore mal connue mais l'origine génétique est avérée avec des cas familiaux décrits et des CNV et gènes causaux identifiés.

Après l'analyse de 55 exomes, nous avons identifié un patient porteur d'un variant prédit pathogène sur le gène *SIX5*, NM_175875.4:c.503_504dupGC p.(Tyr169Alafs*156), transmis par sa mère non atteinte. Ce gène a déjà été associé à des cas de syndrome Branchio-Oto-Rénal (BOR) mais sa causalité est discutée. C'est un paralogue de *SIX1* également associé au syndrome BOR. La protéine SIX5 est un facteur de transcription et le variant identifié mènerait à une protéine tronquée en amont de son homéodomaine, supprimant sa capacité à lier l'ADN. Elle se lie également aux protéines de la famille EYA (Eye-Absent) dont 1 membre est déjà associé à l'OAVS, EYA3, et un autre au BOR, EYA1.

Ce patient présente un phénotype OAVS minimal avec une microsomie hémifaciale droite et des enchondromes pré-auriculaires. Des caractéristiques cliniques moins typiques sont également retrouvées avec une atrésie de l'œsophage ainsi que des fentes commissurales bilatérales.

La caractérisation fonctionnelle de *SIX5* par inactivation transitoire par morpholinos sur le modèle poisson zèbre montre une altération des cartilages cranio-faciaux dans 82 des cas.

Notre étude souligne la pertinence de *SIX5* comme gène candidat pour l'OAVS. Son lien avec *SIX1*, *EYA1* et *EYA3* oriente nos recherches des mécanismes moléculaires de l'OAVS, qui rejoignent probablement celles du BOR, vers les voies de réparation de l'ADN.

x28431 : Dissection aortique fatale chez un jeune adulte : l'étude de transcrit au cœur du diagnostic

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Margaux CADENET (1), Pauline ARNAUD (1, 2), Carine LEGOFF (2), Zakaria MOUGIN (2), Sebastien PERBET (3), Mathilde FRANCOIS (4), Maude VECTEN (1), Catherine BOILEAU (1, 2), Nadine HANNA (1, 2)

1. Département de Génétique, Hôpital Bichat, Paris, France
2. LVTS U1148, Inserm-Université de Paris, Paris, France
3. Pôle de Médecine Péri-Opératoire, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
4. Service de Génétique, Hôpital Femme-Mère-Enfant, Hospices Civils de Lyon, Bron, France

Mots clefs : Dissection aortique, transcrit, épissage, MYH11

Résumé :

Introduction

Les anévrismes de l'aorte thoracique (TAA) sont habituellement asymptomatiques jusqu'à la survenue de la dissection aortique associée à une mortalité élevée. Il existe des formes d'origine génétique dans environ 20% des cas, héritées selon un mode de transmission autosomique dominant. Ces pathologies sont caractérisées par une grande hétérogénéité génétique et clinique. Les mutations délétères dans le gène *MYH11* sont rares et sont responsables de TAA, associées le plus souvent à une persistance du canal artériel. Ce gène code pour la chaîne lourde de la myosine spécifique du muscle lisse, qui est une protéine contractile.

Description clinique

U, 23ans, étudiant infirmier dans un service de réanimation médicale, ne présentant *a priori* pas de facteur de risque cardiovasculaire, est décédé brutalement d'une dissection aortique spontanée de l'aorte ascendante (type A).

Un séquençage NGS d'un panel de 28 gènes impliqués dans les TAA a été prescrit.

Résultats moléculaires

Il a été mis en évidence une variation hétérozygote dans l'intron 29 du gène *MYH11* (c.3879+1G > A). Cette variation n'avait jamais été identifiée dans la série du laboratoire, ni dans la littérature, ni dans la base de données de population gnomAD. En touchant le site consensus donneur d'épissage, elle est probablement responsable d'une altération d'épissage, confirmée par les algorithmes de prédiction (via le logiciel Alamut®). Pour caractériser le défaut d'épissage, une étude de transcrit a été réalisée à partir d'une culture de fibroblastes issue d'une biopsie cutanée. Trois transcrits alternatifs ont été mis en évidence. Deux des trois transcrits conduisent à une anomalie protéique avec conservation de la phase de lecture [délétion de 78 nucléotides conduisant à une perte de 26 acides aminés (transcrit majoritaire) et saut de l'exon 29 conduisant à une perte de 69 acides aminés]. Le troisième transcrit est un saut de l'exon 28 conduisant en théorie à l'apparition d'un codon stop prématuré. Les variations pathogènes du gène *MYH11* décrites associées aux TAA à ce jour sont exclusivement des variations conservant le cadre de lecture, l'haploinsuffisance n'étant pas délétère. Aucun antécédent familial de TAA n'a été rapporté chez ce patient. L'analyse de ségrégation de ce variant a été réalisée chez les parents et la sœur du cas index et a montré qu'il s'agissait d'un événement moléculaire survenu *de novo*.

Conclusion et perspective

L'étude de transcrit a donc permis l'identification d'au moins deux transcrits anormaux présentant une grande délétion en phase, apportant un argument supplémentaire en faveur du caractère pathogène de ce variant. Le résultat de l'étude familiale a permis de confirmer sa pathogénicité. L'identification de la mutation causale est primordiale car elle permet non seulement de confirmer le diagnostic chez le cas

index mais également de fournir un conseil génétique adapté pour le reste de sa famille.

Pièce jointe : Résumé Assises 2022.pdf

x28433 : Comparaison du RNAseq ciblé aux techniques conventionnelles de séquençage Sanger de cDNA et RT-PCRq : à propos de deux cas de variants introniques du gène DDX3X

Type de soumission souhaité : Symposium Epissage

Auteurs :

Angéline PRETO (1), Julien TARABEUX (1), Geraldine GREFF (1), Elodie JAVEY (2), Claire FEGER (3), Christine FRANCANNET (4), Mathilde NIZON (5), Nadege CALMELS (1), Amelie PITON (3), Damien PLASSARD (6), celine KEIME (6), Audrey SHALK (7), Bénédicte GERARD (8)

1. Laboratoires de diagnostic génétique-IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Service de Génétique Médicale-IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Laboratoire de Diagnostic Génétique, CHRU strasbourg, Strasbourg, France
4. Service de Génétique Médicale, CHU de Clermont Ferrand, Clermont Ferrand, France
5. Service de Génétique Médicale, CHU de Nantes, Strasbourg, France
6. Département de bioinformatique, IGBMC, Illkirch , France
7. Laboratoire de génétique , CHU de Strasbourg, Strasbourg, France
8. Laboratoire de Diagnostic Génétique, CHRU strasbourg, strasbourg, France

Mots clefs : séquençage haut débit, RNAseq ciblé, DDX3X, déficience intellectuelle, variant intronique, transcription, épissage alternatif

Résumé :

L'étude de l'impact sur la transcription des variations introniques, sélectionnées par les prédictions bioinformatiques ou en raison de leur caractère *de novo*, nécessite de mettre en place au laboratoire une stratégie diagnostique efficiente en terme d'analyse qualitative (épissage aberrant) et quantitative (taux global de transcription). Nous avons comparé les approches traditionnelles (Séquençage Sanger de cDNA, RT PCRq) à une nouvelle approche, le RNAseq ciblé, utilisant les mêmes sondes de capture qu'en DNaseq. Ces 3 approches ont été réalisées chez deux patientes présentant une variation intronique hétérozygote *de novo* du gène *DDX3X*: c.543+3_543+6del dans l'intron 6 pour P1 et c.1616-9C>G dans l'intron14 pour P2. Les prédictions bioinformatiques étaient en faveur dans les 2 cas d'un saut d'exon. Ces deux patientes présentaient un biais partiel d'inactivation (15/85 %) mais *DDX3X*, localisé dans une région échappant à l'inactivation de l'X, présente une expression biallélique.

Un séquençage Sanger sur cDNA et une RT-PCRq ciblée sur les exons probablement éliminés ont donc été réalisés à partir de prélèvements sanguins. Le séquençage Sanger a montré, chez les deux patientes, une séquence anormale minoritaire (<10 %) correspondant à un saut complet de l'exon 6 pour P1 et à une activation d'un site cryptique dans l'exon 15 conduisant à la perte d'une partie codante de cet exon pour P2. La RT-PCRq avec dosage de l'exon théoriquement éliminé, quant à elle, n'a pas objectivé d'anomalie quantitative significative. Ce résultat est sans doute lié à la faible proportion de molécules anormales (mécanisme probable de Nonsense-Mediated mRNA Decay, NMD).

Le RNAseq ciblé a été réalisé par capture des cDNA sur les billes magnétiques et séquençage de la librairie obtenue : plus de 40 millions de reads ont été obtenus pour les 2 patientes. L'analyse des sashimi plot sur IGV a retrouvé les épissages aberrants observés lors du séquençage Sanger en proportion similaire ainsi que d'autres anomalies non préalablement détectées. L'analyse du taux global d'expression du gène *DDX3X* réalisée sur les données du RNAseq ciblé (HTSeq) n'a pas montré de diminution significative du taux global de transcription du gène *DDX3X*.

En conclusion, la faible proportion de molécules anormales présentes dans les échantillons testés, vraisemblablement due à une dégradation élective des transcrits anormaux par NMD, a rendu l'analyse par séquençage ciblé partielle et laborieuse et l'analyse par RT PCRq non conclusive. Le RNAseq ciblé utilisant les réactifs déjà présents au laboratoire, et un flux d'analyse préexistant, a permis d'avoir une analyse qualitative précise des transcrits produits même en proportion minoritaire. En revanche, l'analyse

quantitative par le logiciel HTSeq se basant sur l'analyse de la profondeur n'a pas permis d'objectiver la diminution attendue (environ 40 %) du taux de transcription en lien avec le mécanisme de NMD.

x28436 : Impact sur l'épissage de variations identifiées dans des gènes du métabolisme du fer

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Lénaïck Detivaud (1, 2), Régis Bouvet (1), Estelle Communier (1), Solène Morvan (1), Anna Lokchine (1), Martine Ropert-Bouchet (3), Olivier Loréal (4, 2), Mathilde Laland (5, 2), Marie-Dominique Galibert (1, 6), Edouard Bardou-Jacquet (5, 2), Houda Hamdi Roze (1, 2)

1. Génétique Moléculaire et Génomique, CHU, Rennes, France
2. Centre de Référence National des Hémochromatoses et Autres Maladies du Métabolisme du Fer, CHU, Rennes, France
3. service de Biochimie-Toxicologie, CHU, Rennes, France
4. INSERM, UMR 1241, Institut NuMeCan, CHU, Rennes, France
5. Service des Maladies du Foie, CHU, Rennes, France
6. UMR6290 CNRS, IGDR, Université de Rennes1, Rennes, France

Mots clefs : transcrits, VSI, épissage, minigène, surcharges en fer, homéostasie du fer

Résumé :

Le fer est un élément essentiel à la vie mais, en quantité excessive, il devient toxique pour les cellules. Ainsi, le métabolisme du fer est finement régulé au sein de l'organisme entre l'entrée, le stockage, l'utilisation et le recyclage du fer. En cas de défauts de régulation, des surcharges en fer dans différents organes peuvent apparaître. Parmi les protéines impliquées dans ces surcharges, on décrit, HFE, impliquée dans la régulation de l'expression de l'hépcidine, molécule clé de l'homéostasie du fer, la ferroportine l'exportateur de fer des cellules, la céruloplasmine qui permet la prise en charge du fer dans le plasma par la transferrine. De nombreux variants ont été identifiés dans les séquences des gènes de ces protéines, et pour certains d'entre eux le caractère délétère a largement été démontré dans les surcharges en fer d'origine génétiques. Cependant, avec la montée en puissance du séquençage à haut débit, le nombre de variants de signification inconnue (VSI) ne cesse de croître. Nous nous sommes intéressés à des variants identifiés chez des patients, classés 3 (VSI), en position exonique ou intronique et pour lesquels un impact sur l'épissage était prédit *in silico*. Après clonage dans des constructions plasmidiques de type minigènes nous avons exploré, *in vitro* l'impact de ces variants sur l'épissage, dans un modèle cellulaire. Nombre de gènes liés aux surcharges en fer étant exprimés très faiblement dans le sang total, cette technique des minigènes représente une bonne alternative et complète efficacement l'étude des variants perturbateurs de l'épissage dans le cadre des surcharges en fer. Nous rapportons ici nos résultats et rapprochons ces derniers des données cliniques et martiales des patients porteurs de ces variations.

x28440 : Suivi moléculaire de mutations en mosaïque du gène MEN1 chez 2 patients : intérêt de l'étude de l'ADN libre circulant.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Arnaud LAGARDE (1), Lauriane LE COLLEN (2), Heida BRIXI (3), Camille BOULAGNON-ROMBI (4), Brigitte DELEMER (5), Anne BARLIER (1, 6), Pauline ROMANET (1, 7)

1. biologie Moléculaire, AP-HM, Marseille, France
2. Service d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, CHU de Reims, Reims, France
3. Hépatogastro-entérologie et cancérologie digestive, CHU de Reims, Reims, France
4. Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU de Reims, Reims, France
5. Endocrinologie et oncologie endocrinienne, CHU de Reims, Reims, France
6. INSERM, MMG, Aix Marseille Univ, Marseille, France
7. INSERM, MMG, Aix Marseille Univ, marseille, France

Mots clefs : mosaïque, somatique, NEM1, ADN libre circulant, digital NGS**Résumé :**

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1) est une maladie autosomique dominante dont le spectre tumoral inclut une hyperparathyroïdie primaire (HPT), un adénome hypophysaire, des tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives et thymique et des adénomes surrénaliens. Ce syndrome est dû à une mutation inactivatrice du gène *MEN1* (NM_130799). De rares cas de mosaïcisme du gène *MEN1* ont été rapportés.

Nous rapportons les cas de deux patients porteurs d'un mosaïcisme du gène *MEN1*, chez lesquels nous avons recherché la mutation et comparé les fréquences alléliques (FA) dans l'ADN génomique, l'ADN de lésions tumorales et l'ADN libre circulant (ADNlc) par digital NGS au cours du temps.

Le patient#1, de 43 ans présentait une TNE thymique, une HPT et de multiples TNE digestives. La mutation en mosaïque de *MEN1*: c.496=C>T, p.(Gln166=/*) a été détectée dans le sang total à une fraction allélique mutée (FAM) de 9,6 %. Un second hit sur le gène a été mis en évidence dans l'ADN somatique des parathyroïdes et de la tumeur thymique. Au moment du diagnostic moléculaire, le patient présentait une récurrence de sa tumeur thymique, des métastases osseuses et une large TNE digestive d'apparition récente. La mutation en mosaïque a été retrouvée dans l'ADNlc, mais à une FAM de 16% soit supérieure à celle du sang. De façon inattendue nous avons également mis évidence le second hit somatique thymique dans l'ADNlc à une FAM de 6,5%. En raison de l'importante progression de la lésion, la TNE digestive a été résectionnée. Cette tumeur portait les mêmes mutations somatiques que la TNE thymique, suggérant qu'il pouvait s'agir d'une métastase. Après prise en charge chirurgicale, les FAM des 2 mutations ont diminué dans l'ADNlc à respectivement 12% et 2,6%, avant de remonter, parallèlement à une récurrence ganglionnaire de la TNE thymique.

Le patient#2 âgé de 58 ans présentait 5 lésions associées à la NEM1, contrôlées médicalement et chirurgicalement. La mutation en mosaïque de *MEN1*: c.784-9=G>A, modifiant l'épissage, a été détectée dans le sang total à une FAM de 2,6%. Sur les 5 lésions, 2 ont pu être analysées, révélant comme second hit 2 mutations somatiques différentes. Chez ce patient dont la maladie était contrôlée, seule la mutation en mosaïque était présente dans l'ADNlc avec une FAM de 3%.

En conclusion, nous rapportons ici les cas de 2 hommes porteurs d'un mosaïcisme de *MEN1*, présentant de multiples lésions. La caractérisation moléculaire multi-tissulaire et plasmatique de *MEN1* suggère l'intérêt d'analyser l'ADNlc en cas de mosaïcisme pour confirmer le diagnostic moléculaire, et un intérêt potentiel dans le suivi des patients NEM1 présentant une maladie agressive. Elle illustre également l'hétérogénéité de la maladie, et l'intérêt d'un dépistage génétique efficace comprenant la recherche de mosaïcisme pour le diagnostic et le conseil génétique.

x28441 : Complexité du conseil génétique dans la population Réunionnaise

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Tiphany LAURENS (1), Mireille IRABE (1), Stéphanie BENARD (1), Gaelle LAURET (1), Hanitra RANDRIANAIVO (1), Marie Line JACQUEMONT (1)

1. Génétique, CHU Sud Réunion, Saint-Pierre, France

Mots clefs : Conseil génétique, Ile de la Réunion, diagnostic préconceptionnel, Information à la parentèle

Résumé :

Le conseil génétique est le processus par lequel des patients ou des parents présentant un risque de maladie héréditaire sont conseillés et informés de la nature et des conséquences de cette maladie, de la probabilité de la développer ou de la transmettre à leur descendance, et des options qui se présentent à eux en matière de planification de vie et de planification familiale, de manière à prévenir la maladie ou améliorer leur situation.

L'article de loi, du Code de la santé publique, L.1131-1 modifié par la loi n°2021-1017 du 2 août 2021, sur l'information à la parentèle, fait prendre conscience de l'importance de la transmission de l'information génétique à sa famille. En effet, il définit qu'en cas de découverte de caractéristiques génétiques pouvant être responsables d'une affection justifiant des mesures de prévention ou de soins au bénéfice de la personne ou de membres de sa famille, la personne est tenue d'en informer les membres de sa famille potentiellement concernés. Elle ne précise pas qui est à informer ni le nombre de générations concernées. Les apparentés à risque ne se limitent pas à ceux communément admis comme faisant partie de la « famille », notion par ailleurs totalement subjective, dépendante des relations interpersonnelles en son sein.

L'enquête génétique, qui vise à répertorier de manière la plus complète possible les pathologies présentes au sein d'une famille, est une 1^{ère} étape qui peut s'avérer délicate. Dans la population Réunionnaise, la coexistence de plusieurs pathologies génétiques au sein d'une même famille n'est pas rare, en rapport avec une fréquence plus élevée de certaines affections héréditaires récessives ainsi qu'à la taille plus grande des familles. A cela s'ajoutent des difficultés de transmission de l'information liées à des liens familiaux distendus ou à l'éloignement géographique.

D'autre part, il existe dans la population réunionnaise des pathologies spécifiques, des variants spécifiques. D'autres ne sont pas spécifiques mais ont des expressions phénotypiques qui peuvent être différentes de celles habituellement décrites dans la littérature.

Ces particularités, si elles sont méconnues, ont des répercussions sur le conseil génétique.

Nous illustrons nos propos par la présentation de l'histoire de 2 membres d'une même famille Réunionnaise reçus en consultation dans 2 services de génétique distincts, l'un au CHU de la Réunion et l'autre dans un CHU de métropole et qui ont reçu des conseils génétiques assez différents.

Cet exemple rend compte de la complexité du conseil génétique dans la population Réunionnaise, population façonnée par l'histoire et la géographie de l'Ile. Tant que le dépistage préconceptionnel n'est pas d'actualité, il est important de sensibiliser sur les particularités génétiques réunionnaises afin que la population puisse bénéficier d'un conseil génétique adapté où qu'elle soit domiciliée.

x28442 : Détermination du statut MMR tumoral de cas équivoques : apports des marqueurs avec un nombre élevé de répétitions (LMR)**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

ODILE CABARET (1), Cassandre FRANCOIS (1), Nolwenn LUCAS (1), KARA Sengul (1), Odile LEOPOLD (1), Etienne ROULEAU (1)

1. Génétique des Tumeurs, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France

Mots clefs : Statut MMR tumoral, instabilité des microsatellites, LMR**Résumé :**

Le statut tumoral du système MisMatch Repair (MMR) est essentiel pour identifier les patients suspects d'un syndrome de Lynch à orienter vers une consultation d'oncogénétique, prédire la réponse à certaines immunothérapies ou préciser le pronostic de certains cancers. Sa caractérisation repose sur deux tests complémentaires, une immunohistochimie (IHC) ciblée sur quatre protéines du système MMR et un test moléculaire détectant l'accumulation de variations dans les séquences répétées de type microsatellites (test MSI). Le résultat peut ensuite être confirmé par une analyse de la méthylation du promoteur du gène *MLH1*, un criblage MMR constitutionnel ou tumoral.

Les tests moléculaires basés sur l'analyse d'un panel composé de cinq marqueurs mononucléotidiques quasi-monomorphiques (pentaplex) sont particulièrement efficaces pour déterminer le statut MMR des tumeurs colorectales ou gastriques, mais peuvent manquer de sensibilité sur d'autres tumeurs. En effet, les tumeurs extra-coliques, et plus particulièrement les tumeurs de l'endomètre ou les tumeurs liées à des mutations du gène *MSH6*, présentent des niveaux d'instabilité moindre et peuvent se révéler faussement stables. L'utilisation de marqueurs polymorphes contenant un nombre plus élevé de répétitions (Long mono-nt repeats ou LMRs) pourrait être une solution pour améliorer ces résultats.

Nous avons sélectionné 24 cas pour lesquels le statut MMR était resté équivoque : (i) discordances du résultat du test MSI avec l'IHC, (ii) discordances du résultat du test MSI avec le statut mutationnel tumoral ou constitutionnel ou (iii) instabilités faibles difficiles à détecter. Ces cas regroupaient deux tumeurs colorectales, dix-huit tumeurs endométriales, trois tumeurs pancréatiques et une tumeur rénale. Le statut MMR a été déterminé avec le kit LMR MSI Analysis System (Promega, Madison, USA), comprenant en plus de quatre marqueurs mononucléotidiques, quatre marqueurs LMR. D'autres analyses complémentaires ont été réalisées (NGS tumoral et méthylation du promoteur du gène *MLH1*).

Pour neuf cas, huit tumeurs endométriales et une tumeur pancréatique, les marqueurs LMR ont apportés une réelle plus-value à la détection de l'instabilité : pour quatre cas le statut MSS est passé à un statut MSI-H et pour cinq cas les instabilités étaient beaucoup plus faciles à détecter. Pour les autres cas, la cause de discordance a été identifiée par la confrontation des résultats moléculaires et tissulaires. Dans tous les cas le fait d'évaluer l'instabilité sur plus de marqueurs renforçait la confiance dans le résultat obtenu.

Ces résultats restent à confirmer sur un plus grand nombre de cas, en particulier pour le risque de faux positifs. L'ajout des marqueurs LMR peut certainement améliorer la détermination du statut MMR des tumeurs endométriales.

Pièce jointe : Résumé MSI LMR Assises 2022_soumis.docx

x28443 : Etude d'une cohorte de 20 cas de malformations congénitales multiples : nouveaux gènes et élargissement de spectres phénotypiques de gènes connus en postnatal à la période prénatale.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Elodie JAVEY (1), Caroline SCHLUTH BOLARD (2), Audrey SHALK (3), Claire FEGER (4), Manuela ANTIN (2), Emmanuelle GINGLINGER (5), Amandine ZAMPA (5), Anne Sophie WEINGERTNER (6), Sarah PONTIUS (7), Audrey Labalme (8), Louis JANUEL (8), Nicolas CHATRON (8), Damien SANLAVILLE (8), Audrey PUTOUX (9), Jérôme MASSARDIER (7), Chloe QUELIN (10), Sophie COLLARDEAU-FRACON (11), Salima EL CHEHADEH (1), Cristina ANTAL (12), Elise SCHAEFER (1), Bénédicte GERARD (13)

1. Service de Génétique Médicale-IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Laboratoires de diagnostic génétique-IGMA, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Laboratoire de génétique , CHU de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Laboratoire de Diagnostic Génétique, CHRU strasbourg, Strasbourg, France
5. Service de Génétique Médicale, GHRMSA -Hôpital de Mulhouse, Mulhouse, France
6. Service de gynécologie -CMCO, Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
7. Service de Gynécologie Obstétrique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
8. Laboratoire de cytogénétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
9. Service de Génétique Médicale, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
10. Service de Génétique Médicale, CHU de Rennes, Rennes, France
11. Service de Foetopathologie, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
12. Service de Foetopathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
13. Laboratoire de Diagnostic Génétique, CHRU strasbourg, strasbourg, France

Mots clefs : foetopathologie, malformation congénitale, séquençage haut débit

Résumé :

Les malformations congénitales multiples (MCM) représentent environ 3 % des naissances vivantes et environ 20 % des enfants morts nés. Un diagnostic étiologique est apporté par la cytogénétique classique et/ou par puce à ADN dans environ 20 % des cas et les nouvelles approches de séquençage permettent d'augmenter ce taux diagnostique d'environ 15-20 %. Certains gènes sont maintenant clairement identifiés comme étant responsables de MCM comme par exemple les gènes de ciliopathie, certaines protéines de voie de signalisation du développement embryonnaire (ex/ SHH). D'autres gènes bien connus en postnatal ont parfois une expression anténatale extrême ou atypique (ex/ syndrome de Noonan, syndrome de Cockayne). Enfin, récemment, certaines séquences malformatives ont été reliées à des altérations métaboliques combinant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux (ex/ VACTERL lié à des déficits en NAD).

Nous avons constitué une cohorte collaborative (Strasbourg, Lyon, Mulhouse) de 20 cas de malformations congénitales multiples. Tous ont bénéficié d'un examen de foetopathologie. Les objectifs de cette cohorte étaient 1) d'identifier de nouveaux spectres phénotypiques anténataux de gènes responsables de syndromes génétiques connus en période postnatale 2) d'identifier de nouveaux gènes ou mécanismes moléculaires en lien avec des malformations multiples.

A ce jour, un diagnostic moléculaire a été établi dans 6 cas (soit 30 %) : variation dans les gènes connus *ACTN2*, *DYRK1A*, *KMT2D*, *MYH7*, *NRAS*, *UPS9X*. Des variations de classe 3 ont été identifiées dans des nouveaux gènes potentiels et sont en cours d'investigation dans 4 cas supplémentaires : *LAMC1*, *EPHB4*, *EPG5*, *UBR5*.

L'établissement d'un diagnostic étiologique permettra de donner un conseil génétique approprié aux familles pour les grossesses à venir et d'élaborer une liste des indications d'analyse pan génomique en prénatal (exome/génome) afin d'améliorer la prise en charge des grossesses en cas de découverte de malformations congénitales multiples.

x28449 : Histoire naturelle d'une famille avec une aortopathie héréditaire associée à un nouveau variant dans le gène ACTA2

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pascal Delsart (1), Clemence Vanlerberghe (2), Francis Juthier (1), Jonathan Sobocinski (1), Olivia Domanski (1), Benjamin Longere (1), Nadine Hanna (3, 4), Pauline Arnaud (3, 4), Luisa Marsili (5)

1. Institut coeur Poumon, CHU Lille, Lille, France
2. Service de Génétique, CHU Lille, Lille, France
3. Département de Génétique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Paris, France
4. Laboratory for Vascular Translational Science,, INSERM U1148, Université Paris Diderot, Hôpital Bichat, Paris, France
5. Clinique de Génétique, CHU Lille, Lille, France

Mots clefs : ACTA2, anévrisme, dissection, aorte thoracique, maladie vasculaire rare

Résumé :

Les variants (probablement) pathogènes du gène *ACTA2* sont responsables de 1,5% à 21% des formes familiales d'anévrisme et de dissection de l'aorte thoracique non syndromique. La pathologie aortique associée au gène *ACTA2* est transmise selon le mode autosomique dominant et elle est inconstamment associée à des signes extravasculaires, tels qu'une *livedo reticularis* et des anomalies de l'iris.

Un consensus d'experts pour le dépistage et la prise en charge des patients présentant des variants (probablement) pathogènes du gène *ACTA2* a été récemment publiée par le réseau européen de référence des maladies vasculaires rares (VASCERN). Cependant, la prise en charge des patients *ACTA2* est compliquée par l'extrême variabilité d'expression clinique inter et intrafamiliale de la maladie.

Nous rapportons ici une famille atteinte d'une pathologie aortique liée a un variant du gène *ACTA2*. Dans cette famille, deux sœurs et un frère ont présenté des dissections et ruptures aortiques, en l'absence de dilatation du diamètre de l'aorte, avant l'âge de 30 ans. Leur mère est décédée à l'âge de 49 ans des suites d'une dissection aortique de type B compliquée d'une rupture de l'aorte. L'analyse génétique a identifiaé le variant p.(Pro335Arg) dans le gène *ACTA2* a l'état hétérozygote chez les deux sœurs et le frère atteints. L'histoire clinique de cette famille souligne la difficulté d'adopter des stratégies de prévention efficaces chez les patients *ACTA2*.

Pièce jointe : ACTA2.docx

x28450 : Une intervention de 3 minutes en consultation de génétique adulte améliore l'activité physique pour près de la moitié des personnes qui en manquent

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anna Serova-Erard (1), Simon Rey (2, 3), Laury Nicolas (1, 3), Lepage Mathis (1), Pascal Dessenne (1), Julien Scanzi (4), Morgane Helyon (5), Caroline Petorin (5), Agnès Vimal (5), Sandrine Mansard (6), Armand Abergel (4, 3), Michel Dapoigny (4, 3), Jacques Olivier Bay (7, 3), Michel d'Incan (6, 3), Igor Tauveron (8, 3), Denis Pezet (5, 3), Laurent Gerbaud (9, 3), Martine Duclos (10, 3), François Cornelis (1, 3)

1. Génétique - Oncogénétique adulte - Prévention, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
2. GERONTO-POLE, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
3. Faculté de Médecine, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France
4. Hépatogastro-Entérologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
5. Chirurgie Digestive, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
6. Dermatologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
7. Oncologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
8. Endocrinologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
9. Santé Publique, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
10. Explorations Fonctionnelles, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Mots clefs : activité physique, prévention, consultation de génétique, conseiller en génétique

Résumé :

L'effet de l'activité physique (AP) adaptée sur la réduction du risque de maladies vues en consultation de génétique adulte est bien établi, notamment pour les cancers (-25% pour le cancer colorectal, Guide AP 2018, Haute Autorité en Santé), l'hypercholestérolémie et le diabète. En France, 38% de la population manque d'AP selon les critères OMS (ESTEBAN 2014-2016, Santé Publique France). Les consultations de génétique sont une opportunité de promotion de l'AP (en 1^{re} consultation - CS1) et d'évaluation d'impact (en consultation de remise de résultat - CS2). Dans une étude pilote portant sur 95 adultes, nous avons observé un manque d'AP de 44% en CS1, dont 32% en manque sévère. En CS2, 29% de ceux manquant d'AP avaient corrigé ce manque et 30% des adultes en manque sévère avaient amélioré leur AP.

Notre objectif était de confirmer l'impact de la promotion de l'AP en consultation de génétique adulte.

Nous avons évalué les adultes en consultation de génétique entre septembre 2018 et décembre 2019, à l'aide du protocole suivant :

1^{ère} « intervention AP » (3 minutes en moyenne) par un conseiller en génétique ou un généticien en consultation (CS1) :

* remise commentée d'un document d'information.

* évaluation de l'AP (IPAQ-SF (*International Physical Activity Questionnaire-short form*)) : OK/OMS ($\geq$ « 150 minutes - 4 MET (*Metabolic Equivalent of Task*) » hebdomadaires), manque sévère ($< 50\%$ OMS = 75 minutes), manque léger (75-149 minutes).

* recommandation AP personnalisée.

2^{ème} évaluation en cas de manque d'AP après 3 à 12 mois (CS2).

Au total, nous avons évalué l'AP de 135 adultes (87% des 155 adultes vus deux fois en consultation) : 61 adultes manquaient d'AP en CS1 (45%), dont 34 étaient en manque sévère (25%). En CS2, en moyenne 9 mois plus tard, 27 adultes avaient complètement corrigé leur manque d'AP (44%). Parmi les 34 adultes en manque sévère, 18 (53%) avaient amélioré leur niveau d'AP (3 manque léger et 15 OK). Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans l'étude pilote (aucune différence significative). L'impact était équivalent quel que soit le sexe (aucune différence significative).

Nos résultats confirment l'impact majeur de la promotion de l'AP en consultation de génétique adulte. En regroupant avec les résultats de l'étude pilote, pour les 45,6% (IC95% [39,7-51,6%]) d'adultes manquant d'AP en CS1, dont 28,4% (IC95% [23,3-34,0%]) en manque sévère, 39,2% (IC95% [30,8-48,2%]) avaient corrigé ce manque d'AP en CS2 et 42,0% (IC95% [31,1-53,5%]) des adultes en manque sévère avaient amélioré leur niveau d'AP. Globalement, parmi les adultes manquant d'AP, 44,6% (IC95% [35,9-53,6%]) ont bénéficié de cette intervention.

Les consultations de génétique adulte peuvent ainsi, au-delà de la prévention génétiquement personnalisée, faire une contribution importante au développement de la prévention globale, via l'amélioration de l'AP pour près de la moitié des personnes qui en manquent, par une intervention de seulement 3 minutes en consultation.

x28452 : Aspect épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques de la trisomie 21 en Tunisie

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Ahlem Achour (1, 2), Lilia Kraoua (1, 2), Dhekra Ismail (1, 2), Melek Trigui (1, 2), Cyrine Adhoum (3, 2), Faouzi Maazoul (1), Mediha Trabelsi (1, 2), Ines Ouertani (4, 2), Rym Meddeb (1, 2), Imen Chelly (5, 2), Neila Belguith (1), Jihène Bettaieb (6), Ridha Mrad (1, 2)

1. Service des Maladies Congénitales et Hérititaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Humaine (LR99ES10), Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis el Manar, Tunis, Tunisie
3. Maladies Congénitales et Hérititaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
4. Service des Maladies Congénitales et Hérititaires, Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis el Manar, Tunis, Tunisie
5. Service de Pédiatrie , Hôpital Habib Boutagfa, Bizerte, Tunisie
6. Service d'épidémiologie clinique, Institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Trisomie 21, Phénotype, Epidémiologie, aberration chromosomique, Tunisie

Résumé :

Introduction :

La trisomie 21 représente la première cause de déficience intellectuelle d'origine génétique. Elle se caractérise cliniquement par une déficience intellectuelle, une dysmorphie faciale et un syndrome polymalformatif. En Tunisie, peu d'études ont été réalisées sur la trisomie 21.

L'objectif de notre travail était de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques de la trisomie 21 en Tunisie.

Méthodes :

Nous avons mené une étude descriptive et rétrospective à propos de 500 patients tunisiens suivis pour trisomie 21 au service des Maladies Congénitales et Hérititaires à l'hôpital Charles Nicolle de Tunis colligés sur une période de 5 ans (allant de Janvier 2004 à Décembre 2008).

Résultats :

L'âge moyen des patients à la première consultation était de 16.3 mois. Le Sex-ratio (M/F) était de 1.1. L'âge moyen des mères à la conception était de 34 ans. Un retard global des acquisitions psychomotrices et une déficience intellectuelle ont été retrouvés dans 100% des cas. Une dysmorphie faciale typique a été retrouvée dans 99.6% des cas. Le bilan du syndrome polymalformatif a été réalisé chez la majorité de nos patients. Les malformations cardiaques étaient retrouvées dans 51.2% des cas avec une prédominance de la communication interventriculaire (28.9%). Les autres atteintes étaient à type d'anomalies digestives (9.5%), urogénitales (13.7%), pulmonaires (21.8%), ophtalmologiques (61.3%), ORL (45.3%), stomatologiques (18.7%), dermatologiques (11.8%), neurologiques (9.1%), musculosquelettiques (2.5%), hématologiques (42.5%), endocriniennes (33.3%) et psychiatriques (18%). Une prise en charge orthophonique, motrice et psychologique ont été réalisées dans respectivement 47.2%, 12.6% et 4.9% des cas. Les patients avaient un suivi régulier dans 26.6% des cas. La prise en charge était optimale dans 27.1 % des cas des patients bien suivis. La trisomie 21 était libre et homogène dans 97% des cas, par translocation robertsonienne dans 2.6% des cas et en mosaïque dans 0.4% des cas. Le conseil génétique a été donné dans 100% des cas. Une récurrence a été notée dans trois familles avec caryotypes parentaux normaux et âges maternels avancés.

Conclusion :

La majorité des données épidémiologiques cliniques et cytogénétiques de notre population sont similaires aux autres populations. La prise en charge médicale et paramédicale de nos patients était insuffisante. Ceci souligne la nécessité d'une mise en place d'un programme national de prise en charge des trisomies 21 dans notre pays et la création de centres pluridisciplinaires facilitant l'accès aux soins pour ces patients.

x28453 : Identification d'un variant intronique délétère du gène BAP1 dans deux familles françaises présentant un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers de l'adulte**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Alice CHABERT (1), Roseline TANG (1), Yahia ADNANI (1), Henintsoa RATSIMIALA (1), Hélène ZATTARA (2), Véronique MARI (3), Fanny BRAYOTEL (4), Etienne ROULEAU (1), Arnaud de la FOUCHARDIERE (5), Brigitte BRESSAC- de PAILLERETS (1), ODILE CABARET (1)

1. Génétique des Tumeurs, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France
2. Département d'Oncogénétique, Hôpital Timone Enfant, MARSEILLE, France
3. Service d'Oncogénétique, Centre Antoine Lacassagne, NICE, France
4. Consultation d'Oncogénétique, Institut du Cancer Courlancy, REIMS, France
5. Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Centre Léon Bérard, LYON, France

Mots clefs : BAP1-TPDS, RNA-Seq**Résumé :**

INTRODUCTION. Le gène *BAP1* (BRCA1-associated protein 1) est un gène suppresseur de tumeur codant une enzyme de désubiquitylation aux multiples fonctions : régulation du cycle cellulaire, prolifération et différenciation cellulaire, régulation de la transcription, modification de la chromatine et réparation de l'ADN. Une anomalie constitutionnelle de ce gène définit un syndrome de prédisposition héréditaire aux cancers, BAP1-TPDS (Tumor PreDisposition Syndrome), caractérisé principalement par une augmentation du risque de mésothéliome malin (MM), mélanome uvéal, mélanome cutané (MC), carcinome rénal à cellules claires (ccRCC) et carcinome basocellulaire (CBC). Ce syndrome étant de description récente, le spectre tumoral et les mécanismes physio-pathologiques à l'origine de la prédisposition nécessitent d'être mieux définis.

RESULTATS. Le criblage constitutionnel de deux cas index issus de deux familles indépendantes présentant un BAP1-TPDS typique a mis en évidence un variant de signification inconnue de l'intron 8 de *BAP1*, (c.660-11T>A, p. ? ; NM_004656.3), à l'état hétérozygote. Les prédictions *in silico* étaient en faveur d'une perte du site accepteur physiologique d'épissage avec un défaut d'épissage entre les exons 8 et 9. Dans la Famille 1, le cas index avait présenté un MC, un CBC à 57 ans et un MM à 67 ans. Plusieurs apparentés présentaient des tumeurs du spectre BAP1-TPDS : MC et/ou CBC chez 7 apparentés ainsi qu'un ccRCC chez deux apparentés. Dans la Famille 2, le cas index avait présenté 2 MC à 47 et 52 ans et 15 CBC. Nous retrouvions, chez ses apparentés de multiples MC avant 30 ans, dont deux MC spitzoïdes à 20 et 28 ans, un MM et un ccRCC. Dans un premier temps, l'étude de l'expression de *BAP1* en immunohistochimie réalisée sur différentes tumeurs fixées a montré dans tous les tissus étudiés, une perte d'expression de *BAP1*. En parallèle, les études de co-ségrégation familiales ont montré que tous les patients atteints d'un cancer du spectre BAP1-TPDS étaient porteurs du variant c.660-11T>A. Enfin, nous avons réalisé une analyse de transcrit en NGS sur lignée lymphoblastoïde B inactivée par EBV et traitée à la puromycine (enrichissement par capture Agilent Sure Select^{XT} RNA System - Illumina) puis une confirmation par OneStep RT-PCR suivie d'un séquençage Sanger. Les résultats obtenus ont montré un renforcement de l'expression de deux transcrits physiologiques ainsi que la création d'un nouveau transcrit avec une rétention de 82 pb de l'intron 8.

CONCLUSION. Cette étude clinique, immunohistochimique et génétique a permis de poser un diagnostic moléculaire de syndrome BAP1 associé à un variant intronique situé en dehors des sites consensus d'épissage. Une surveillance adaptée aux principaux risques tumoraux a été proposée aux patients porteurs du variant, dans le but de dépister précocement d'éventuelles tumeurs. Une modération de l'exposition solaire a aussi été recommandée afin d'éviter la survenue de cancers cutanés.

Pièce jointe : BAP1 epissage_270921_Assises_G_2022_soumis.docx

x28454 : Etude clinique du syndrome de moebius

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Melek Trigui (1, 2), Faouzi Maazoul (1, 2), Imen Chelly (3, 2), Ahlem Achour (1, 2), Cyrine Adhoum (1, 2), Dhekra Ismail (1, 2), Rym Meddeb (1, 2), Lilia Kraoua (1, 2), Ines Ouertani (1, 2), Neila Belghith (1, 2), Nabil Nessib (4), Mediha Trabelsi (1, 2), Ridha Mrad (1, 2)

1. Maladies Congénitales et Héritaires, Charles Nicolle Hospital, Tunis, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Humaine LR99ES10, Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie
3. Service de Pédiatrie, Hôpital Universitaire Habib Bougatfa, Bizerte, Tunisie
4. Orthopédie Pédiatrique, Hôpital d'enfants de Tunis, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Syndrome de Moebius, diplégie faciale, étude clinique, paralysie des nerfs crâniens

Résumé :

Introduction :

Le syndrome de Moebius (SMB) (OMIM 157900) est un trouble congénital de l'innervation crânienne caractérisé par une diplégie faciale non progressive et une altération de l'abduction oculaire, dû à une paralysie ou une faiblesse des nerfs Facial (VII) et Abducens (VI), pouvant être associés à une atteinte d'autres paires crâniennes. Il s'agit d'un syndrome très rare avec une prévalence de 1/250000 naissances. Sa pathogenèse est multifactorielle. Les hypothèses étiologiques incluent ; des lésions hypoxiques/ischémiques du tronc cérébral, une exposition toxique intra-utérine et des variations génétiques touchant les gènes *PLXND1* et *REV3L*.

Le but de notre travail est de caractériser cliniquement une série de 5 patients présentant un SMB.

Patients et méthode :

Il s'agit d'une étude clinique de cinq patients qui consultent pour un syndrome malformatif. Le diagnostic du SMB a été retenu devant une diplégie faciale et des anomalies des extrémités.

Résultats et discussion :

Il s'agit de quatre garçons et une fille, non apparentés. Tous ne présentent aucun antécédent prénatal ou familial particulier. Deux seulement ont manifesté des troubles de la succion au cours de la période néonatale. Le retard psychomoteur a été retrouvé chez quatre patients et la déficience intellectuelle chez un seul. L'examen clinique révèle un strabisme convergent bilatéral et une paralysie bilatérale du VI chez respectivement, quatre et cinq patients. Le reste des paires crâniennes est épargné.

Les signes dysmorphiques incluent ; un visage figé amimique (5/5), une ouverture buccale limitée (2/5), un microrétrognathisme (2/5) et une petite dentition (2/5).

Tous nos patients présentent différentes anomalies des extrémités à type de syndactylie (2/5), d'agénésie (1/5), d'hypoplasie (2/5) ou d'arthrogrypose (1/5) des doigts, d'hypoplasie des orteils (1/5) et de pieds bots varus équien (3/5). Le bilan malformatif cardiaque et rénal n'a révélé qu'une communication interauriculaire avec bicuspidie aortique chez un seul patient. L'IRM cérébrale a objectivé une agénésie des VI^e et VII^e paires crâniennes dans deux cas.

Un patient parmi les cinq présente une limitation de la mobilité cervicale attestée par une fusion

atlanto-axoïdienne à la radiographie cervicale. Aucune des anomalies chromosomiques préalablement décrites dans le SMB n'a été objectivée par le caryotype sanguin, revenu normal dans tous les cas. La prise en charge de nos patients fût multidisciplinaire incluant généticiens, orthopédistes, ophtalmologues, neurologues et psychiatres.

Conclusion :

L'examen clinique revêt d'une importance capitale dans la confirmation diagnostique du SMB. L'origine génétique de cette maladie est encore insaisissable. La constitution de groupes cliniquement homogènes candidats à d'éventuelles études génétiques serait nécessaire.

Pièce jointe : Etude clinique du syndrome de Moebius.docx

x28458 : Réseau MitoDiag: Caractérisation clinique et moléculaire d'une cohorte de 500 patients atteints de maladies mitochondriales dues à des gènes nucléaires

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Cécile Rouzier (1), Emmanuelle Pion (2), Céline Bris (3), Patrizia BONNEAU (3), Valérie Desquirit (3), Jean-Paul Bonnefont (4), Giulia Barcia (5), Alessandra Pennisi (4), Julie Steffann (4), Pauline Gaignard (6), Elise Lebigot (6), Samira Ait-El-Mkadem (7), Sylvie Bannwarth (8), Konstantina Fragaki (8), Benoît Rucheton (9), Marie-Laure Martin-Negrier (10), Aurélien Trimouille (11), Cécile Acquaviva-Bourdain (12), Cécile Pagan (12), Anne-Sophie Lebre (13), Gaëlle Hardy (14), Stéphane Allouche (15), Pascal Reynier (3), Mireille Cossee (16), Annamaria Molon (17), Sharam Attarian (18), Véronique Paquis-Flucklinger (7), Vincent Procaccio (3)

1. Service de génétique médicale, Centre de référence des maladies mitochondriales CHU de Nice - Université Côte d'Azur, CNRS, INSERM, IRCAN, CHU de NICE, NICE, France
2. Filnemus, laboratoire de génétique moléculaire, CHU Montpellier, Montpellier, France
3. Service de Génétique, Institut de Biologie en Santé, Centre National de Référence Maladies Neurodégénératives et Mitochondriales, CHU Angers, Angers, France
4. Fédération de génétique médicale, service de génétique moléculaire du GH Necker-Enfants malades, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
5. service de Génétique moléculaire, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
6. Laboratoire de Biochimie, Pôle BPP, CHU Paris Sud, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France
7. Service de Génétique, Centre de Référence des maladies mitochondriales CALISSON, UCA, CHU de NICE, NICE, France
8. Department of Medical Genetics, National Centre for Mitochondrial Diseases, Nice Teaching Hospital, NICE, France
9. Pôle de biologie et pathologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
10. Unité fonctionnelle d'histologie moléculaire, Service de Pathologie, CHU de Bordeaux-GU Pellegrin, Bordeaux, France
11. Unité fonctionnelle d'histologie moléculaire, Service de Pathologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
12. Service de biochimie et biologie moléculaire Grand Est, UM Maladies Héritaires du Métabolisme, Centre de Biologie et Pathologie Est, CHU Lyon HCL, GH Est, Lyon, France
13. Laboratoire de Génétique, Hématologie et Immunologie, CHU de Reims, Reims, France
14. Laboratoire de Génétique Moléculaire: maladies héréditaires et oncologie, Service de biochimie, biologie moléculaire et toxicologie environnementale, CHU de Grenoble et des Alpes, Institut de biologie et de pathologie, Grenoble, France
15. Service de biochimie, Pôle Biologie, Pharmacie et Hygiène, CHU Caen, Hôpital de la Côte de Nacre, Caen, France
16. Filnemus, Laboratoire de génétique moléculaire, PhyMedExp, CHU de Montpellier, Montpellier, France
17. Filnemus, Assistance Publique, Hôpitaux de Marseille, Marseille, France
18. Service de Neurologie, FILNEMUS, Hôpital La Timone, CHU de Marseille, Marseille, France

Mots clefs : maladies mitochondriales, exome, génome, NGS, cohorte

Résumé :

Les maladies mitochondriales sont parmi les maladies métaboliques les plus courantes. Elles sont très hétérogènes tant sur le plan clinique que biochimique ou génétique avec des modes de transmission mendélien ou maternel. Cette hétérogénéité, ainsi qu'une mauvaise compréhension des relations gène-phénotype, posent des défis diagnostiques importants pour les cliniciens. Ces dernières années, le diagnostic des maladies mitochondriales a été complètement transformé par l'émergence des technologies de séquençage de nouvelle génération (NGS) qui ont permis d'augmenter rapidement le diagnostic génétique de 10% à 20% dans l'ère pré-NGS à plus de 50 %. Cependant, en plus de variants pathogènes connus, le NGS met en évidence de nombreux variants de signification incertaine. Un enjeu majeur est l'interprétation de l'impact clinique de ces nouveaux variants rares.

Depuis 2000, le Réseau Français des Laboratoires de Diagnostic des Maladies Mitochondriales, appelé MITODIAG, a été créé et travaille en étroite collaboration avec les deux Centres Nationaux de Référence, CARAMMEL et CALISSON, et la Filière Neuromusculaire FILNEMUS, afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients.

Nous rapportons ici la description clinique et génétique d'une cohorte de plus de 500 patients testés par séquençage haut débit (panel ou exome clinique), dans les laboratoires du réseau MITODIAG, chez lesquels un diagnostic a pu être confirmé par l'identification d'un ou plusieurs variants pathogènes dans des gènes nucléaires. Parmi ces variants, environ 40% sont des variants jamais décrits dans les bases de données. 2/3 des patients sont des enfants de moins de 18 ans avec des tableaux souvent précoces et sévères de transmission majoritairement autosomique récessive. Chez les adultes les pathologies sont plus hétérogènes, de modérées à très sévères, avec une prédominance neuromusculaire. Nous décrivons les difficultés à distinguer les déficits primaires de la chaîne respiratoire, des déficits secondaires et l'évolution de la stratégie diagnostique dans le cadre des maladies mitochondriales. Par ailleurs, nous décrivons la mise en place de la base MITOMATCHER. Cet outil favorisera le partage des données, indispensable à l'amélioration du diagnostic.

En conclusion, ce travail collaboratif est la première description d'une large cohorte française de patients avec maladie mitochondriale depuis la mise en place du NGS. Il a pour objectif de mieux définir les spectres cliniques associés aux différents gènes impliqués, d'établir des corrélations génotypes/phénotypes et ainsi d'améliorer l'interprétation des analyses génétiques de plus en plus complexes avec un nombre de VSI grandissant. Ces résultats montrent l'intérêt d'une analyse large par séquençage d'exome, voire de génome, en première intention dans les maladies mitochondriales et l'intérêt du partage de données pour améliorer le diagnostic et la prise en charge de ces patients.

x28460 : Corticosurrénalome de l'adulte suggérant dans 1 cas sur 3 un syndrome de Lynch**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

LAURY NICOLAS (1, 2), Juliette JOUBERT (3), camille DARCHA (4), sylvain ROUMEAU (5, 2), Anne-Sophie JARROUSSE (3), claudie DARCHA (3), Laurent GUY (5, 2), Jean-Paul BOITEUX (5, 2), Igor TAUVERON (6, 2), François CORNELIS (1, 2)

1. GENétique Oncogénétique Adulte Prévention, CHU CLERMONT FERRAND, CLERMONT FERRAND, France
2. faculté de médecine, UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE, CLERMONT FERRAND, France
3. Anatomie Pathologique, CHU CLERMONT FERRAND, CLERMONT FERRAND, France
4. Anatomie Pathologique, CHU CLERMONT FERRAND, 63000 - CLERMONT FERRAND, France
5. urologie, CHU CLERMONT FERRAND, CLERMONT FERRAND, France
6. endocrinologie, CHU CLERMONT FERRAND, CLERMONT FERRAND, France

Mots clefs : corticosurrénalome, Syndrome de Lynch, Génétique, prédisposition, corticosurrénales, immuno-histo-chimie, oncogénétique, mismatch repair protein, prévention ,cancer colo rectal, antécédents, instabilité micro satellitaire,

Résumé :

Le corticosurrénalome (CS), cancer rare du cortex surrénalien, peut révéler de nombreux syndromes de prédisposition monogénique aux cancers tels que : LI-FRAUMENI (*TP53*) CARNEY-STRATAKIS (*PRKAR1A*), Néoplasie endocrinienne multiple (*MEN1*) et syndrome de LYNCH (gènes *Mismatch Repair (MMR) MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*). Le spectre tumoral du syndrome de Lynch comprend classiquement le cancer colorectal et le cancer de l'endomètre ainsi que des cancers d'autres organes (estomac, ovaire, intestin grêle, voies biliaires, voies urinaires, peau et cerveau), qui surviennent après l'âge de 20 ans. Le CS, qui survient chez 0,5 % des patients Lynch, entre dans le cadre du spectre élargi. Inversement, la fréquence globale du syndrome de Lynch dans le CS, de présentations pédiatrique ou adulte réunies, a été estimée à 2,6% (Raymond et al, 2013). La fréquence chez l'adulte, qui représente environ la moitié des cas de CS, serait ainsi d'environ 5%. Les tumeurs du syndrome de Lynch ont un phénotype particulier, notamment en immunohistochimie, avec extinction d'une ou plusieurs protéines (IHC-MMR). L'objectif de cette étude était de fournir une estimation de la fréquence des IHC-MMR anormales dans le CS de l'adulte.

Nous avons inclus tous les patients de plus de 18 ans pris en charge pour un CS par le service d'Endocrinologie du CHU de Clermont-Ferrand en 2004-2020. Pour ces patients, nous avons réalisé une IHC-MMR et, pour les patients avec IHC-MMR anormale, nous avons revu le dossier médical pour d'éventuels antécédents personnels et/ou familiaux évocateurs d'un syndrome de Lynch.

Au total, 15 patients ont été inclus, 8 femmes et 7 hommes dont le diagnostic de CS a été porté entre 22 et 82 ans. Parmi eux, 5 patients avaient une tumeur avec IHC-MMR anormale : une femme de 44 ans dont un oncle a été atteint de cancer du colon, une femme de 70 ans atteinte de cancer du colon 3 ans après son diagnostic de CS, ainsi que deux autres femmes de 40 et 82 ans et un homme de 38 ans, tous trois sans histoire personnelle ni familiale suggérant un syndrome de Lynch.

Cette étude fournit une estimation de la fréquence des anomalies IHC-MMR suggestives de syndrome de Lynch parmi les cas adultes de CS. Cette estimation à 33 % (IC95% 12-62%) est plus élevée qu'attendu (environ 5%). Les antécédents de cancer ne sont évocateurs de syndrome de Lynch que dans 2 cas sur 5, mais dans les 3 autres cas, le CS pourrait s'avérer être le premier cancer révélant le syndrome de Lynch. Il reste à poursuivre l'étude par le test génétique constitutionnel afin de confirmer les diagnostics de syndrome de Lynch. Ce travail pourrait conduire à recommander une IHC-MMR de manière systématique, quelle que soit l'histoire familiale ou personnelle, en cas de CS de l'adulte, afin de dépister le syndrome de Lynch et mettre en place une prévention oncologique personnelle et familiale adaptée.

Pièce jointe : acc lynch assise.docx

x28461 : Caractérisation fonctionnelle des variants des gènes SPTLC1 et SPTLC2 responsables des Neuropathies Héréditaires Sensitives et Autonomes de type 1 (HSAN 1) - Apport du dosage des déoxysphingolipides plasmatiques par LC-MS/MS

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Julie Rochat (1), Séverine Ruet (2), Michèle Trauchessec (2), David CHEILLAN (2, 3)

1. Unité Maladies Héréditaires du Métabolisme, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
2. Unité Maladies Héréditaires du Métabolisme, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon, BRON, France
3. Laboratoire CarMeN, Inserm U1060, INRAE UMR1397, INSA-Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Pierre-Bénite, France

Mots clefs : Neuropathie sensitive, HSAN I, Sérine PalmitoylTransférase, déoxysphingolipides, spectrométrie de masse

Résumé :

Introduction :

Les Neuropathies Héréditaires Sensitives et Autonomes de type 1 (HSAN1) sont la cause la plus fréquente de neuropathies sensibles héréditaires de transmission autosomique dominante. Elles sont caractérisées par une perte de sensibilité au niveau distal, conduisant à des ulcères chroniques des extrémités et pouvant aboutir à des amputations. Cette atteinte sensitive peut être accompagnée de troubles moteurs d'intensité variable et de troubles autonomes. Ces neuropathies HSAN1 sont liées à l'existence de variants des gènes codant pour les sous-unités SPTLC1 et SPTLC2 de la Sérine Palmitoyltransférase (SPT), enzyme qui réalise la première étape de la synthèse *de novo* des sphingolipides. Ces variants entraînent un changement de substrat préférentiel de la SPT : l'enzyme va utiliser la L-alanine plutôt que la L-sérine pour réaliser la condensation avec un acyl CoA. Cela aboutit à une impasse métabolique avec accumulation des produits de cette étape, appelés déoxysphingolipides, qui sont des composés neurotoxiques.

Actuellement le diagnostic d'HSAN1 passe par la confrontation de la clinique aux résultats de l'analyse moléculaire, avec mise en évidence de variants hétérozygotes de *SPTLC1* et *SPTLC2* ; huit dans *SPTLC1* (p.C133W, p.C133Y, p.C133F, p.V144D, p.C133R, p.S331F, p.S331Y, p.A352V) et huit dans *SPTLC2* (p.A182P, p.S384F, p.V359M, p.G382V, p.T409M, p.I504F, p.R183W, p.N177D). Grâce aux données de génomique, de nouveaux variants sont mis en évidence, sans que leur caractère délétère soit clairement établi *in silico* en raison de la difficulté de modélisation dans les bases de données d'un gain de fonction modifiant le site actif d'une enzyme. Leur caractérisation fonctionnelle devient donc fondamentale et la mise en place du dosage des déoxysphingolipides permettrait d'avoir un biomarqueur permettant de conclure sur la pathogénicité de ces variants.

Matériel et méthodes :

Quatre patients (3 *SPTLC1* et 1 *SPTLC2*) et trente contrôles sont étudiés. Le dosage des déoxysphingolipides (déoxysphinganine dSA et déoxysphingosine dSO) a été réalisé par LC-MS/MS (C8 - API4500 QTRAP AB Sciex) après extraction lipidique et hydrolyse acide et alcaline. La quantification a été réalisée grâce à un standard interne deutéré (D3 dSA) et par MRM (dSA 286.2/268.2 ; dSO 284.2/266.2).

Résultats :

Le profil chromatographique montre une excellente séparation des deux espèces de déoxysphingolipides. L'augmentation significative des déoxysphingolipides confirme la pathogénicité des variants identifiés.

Discussion :

Le dosage des déoxysphingolipides va permettre d'une part de confirmer le caractère délétère de certains variants non caractérisés, et également d'assurer le suivi de l'efficacité des traitements de supplémentation par L-sérine, qui permettent de favoriser la voie de synthèse canonique des sphingolipides, et ainsi de limiter l'accumulation des déoxysphingolipides. C'est donc un excellent test fonctionnel, complémentaire de l'analyse génomique.

Pièce jointe : Résumé Assises Génétique ROCHAT CHEILLAN.pdf

x28462 : Etats de lieux de l'utilisation de visioconsultation durant la pandémie COVID-19**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Manuella Vigot (1), Elodie Cosset (1), Katie Goubin (1), Céline Heude (1), Caroline Allaire (1), Louise-May Thibaut (1), Pierre Devulder (1), Pascaline Berthet (1), Zoe Nevier (1)

1. Service d'oncogénétique clinique, Centre François Baclesse, Caen, France

Mots clefs : oncogénétique, COVID19, visioconsultation, entretien téléphonique préalable**Résumé :**

Introduction : Du fait de la pandémie COVID-19, les visioconsultations (VC) ont été développées et les modalités de consultations d'oncogénétique ont été adaptées.

Objectif : Etablir l'état des lieux des pratiques de l'utilisation de la VC en oncogénétique durant une partie de la pandémie COVID-19.

Méthodes : Rapport d'activité entre le 01/11/2020 et le 30/06/2021 suite à la mise en place d'un logiciel de visioconsultations au centre François Baclesse.

Résultats : Dans cette période, 1750 consultations ont été réalisées, dont 124 en VC et 115 par téléphone. Parmi les consultations réalisées en VC, 5 ont été réalisées pour une première consultation d'apparenté (majoritairement avant l'âge de 30 ans), 4 pour des consultations dans le cadre de parcours rapide (théranostique), 4 suite à la discussion du dossier familial en réunion de concertation pluridisciplinaire, 155 pour le rendu d'un résultat dont 139 négatifs, et 33 pour une consultation de suivi (de dossier ou après résultat positif).

Dans la même période, 627 entretiens téléphoniques préalables (ETP) ont aussi été réalisés, dont 80 en VC. Cinq étaient réalisées pour une première consultation apparenté, 74 pour une consultation initiale cas index et 1 pour reprise de suivi en oncogénétique.

Discussion : La VC est un nouvel outil dont les modalités d'utilisation restent à définir. D'un point de vue pratique, la VC permet un contact visuel avec le patient et peut être une alternative à la consultation présenteielle notamment pour certaines indications (suivi, ou informations préalables à une analyse, pour des patients éloignés géographiquement et/ou actifs). Elle permet de transmettre les premières explications sur l'analyses lorsqu'une indication est incontestable pendant un ETP, ainsi de gagner du temps de consultation et de valoriser l'ETP. Cela induit un délai de réflexion systématique même pour les premières analyses.

En période de pandémie, cela a permis de réduire le temps de consultation présenteielle au centre et donc le risque de propagation du virus, et de limiter le retard de prise en charge des patients post-pandémie. Certains patients « à risque » étaient rassurés par cette alternative.

Les limites de cette fonctionnalité sont l'accès des patients à une connexion internet (ordinateur ou smartphone), et les problèmes de connexion liés au logiciel. Les contraintes techniques ont incité les praticiens à réaliser des consultations téléphoniques plus que les VC (puisque remboursées sur une partie de cette période).

Conclusion : La VC constitue un outil intéressant pour les consultations d'oncogénétique qui pourrait permettre de valoriser une partie du travail déjà réalisé par téléphone et être une alternative à la consultation présenteielle dans certaines indications précises.

x28463 : Ganglioneuromatose digestive chez un adulte dans le cadre d'un syndrome de Cowden : à propos d'un cas et revue de la littérature.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Elodie Cosset (1), Pierre Devulder (1), Virginie Bubien (2), Louise-May Thibaut (1), Manuella Vigot (1), Sidil-Adil Aissaoui (3), Céline Heude (1), Anika Bensen (2), Emmanuel Barouk-Simonet (2), Michel Longy (2), Nicolas Sevenet (2), Pascaline Berthet (1), Zoe Nevier (1)

1. Service d'oncogénétique clinique, Centre François Baclesse, Caen, France
2. Laboratoire de génétique moléculaire, CLCC Bergonié, Bordeaux, France
3. Service de gastro-entérologie, CH Avranches Granville, Avranches, France

Mots clefs : Ganglioneuromatose digestive, syndrome de Cowden, PTEN, polypose digestive**Résumé :**

Introduction : La ganglioneuromatose digestive (GND) est une prolifération de fibres nerveuses et de cellules ganglionnaires du système nerveux entérique. Elle est rare chez l'enfant, exceptionnelle chez l'adulte, et souvent associée à la néoplasie endocrinienne multiple de type 2b, à la neurofibromatose de type 1 mais aussi au syndrome de Cowden (SC).

Case report : Nous rapportons le cas d'un patient de 39 ans qui a présenté une anémie microcytaire par carence martiale. La coloscopie montre une polypose diffuse jusqu'au transverse, la fibroscopie oesogastroduodénale une gastrite antrale et une papillomatose oesophagienne, et la vidéocapsule des lésions angiodysplasiques millimétriques du grêle et un pseudo-polype pédiculé du grêle hémorragique.

L'examen clinique met en évidence une papillomatose gingivale, un acanthosis nigricans au niveau cervical et axillaire et un périmètre crânien de 63 cm.

Le traitement de la GND a été symptomatique, sans nécessité d'exérèse ou de colectomie.

L'analyse constitutionnelle du gène *PTEN* a permis d'identifier une microdélétion probablement pathogène dans l'exon 6 (c.595_597delATG p.Met199del), à l'état hétérozygote. Elle entraîne une perte de la fonction phosphatasique de la protéine PTEN. Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, cette variation confirme le diagnostic du SC et permet un conseil génétique.

Après le bilan initial dans le cadre du SC, un goitre multihétéronodulaire et un kyste bosniak IIF du rein gauche ont été mis en évidence chez le proposant.

Au niveau familial, sa mère a présenté un carcinome papillaire et un adénome vésiculaire de la thyroïde ainsi qu'un lipome axillaire à 26 ans avec un PC à 56cm et son unique frère, un nodule thyroïdien chaud à 33 ans et une kératose acrale, avec un PC à 60 cm. Ils sont aussi porteurs de la variation du gène *PTEN*. Son frère et sa mère n'ont pour le moment pas débuter la surveillance recommandée notamment au niveau endoscopique.

Discussion : Les cas de GND révélant un SC de l'adulte sont rares dans la littérature.

Il n'y pas de relation phénotype-génotype décrite mais les cas GND décrits arborent soit des mutations tronquantes soit des délétions.

L'incidence de GND chez les porteurs d'un SC n'est pas déterminée, mais les données varient entre 25.8% et 53% notamment chez les patients présentant des symptômes au niveau digestif.

Les GND ne présentent pas un risque élevé de dégénérescence et ne s'associent pas systématiques avec des polypes adénomateux et/ou des cancers du côlon. Le traitement est fonction des symptômes ou des lésions associées et la colectomie n'est pas systématique.

Conclusion : La GND devrait être un critère diagnostique du SC. Sa détection doit encourager à proposer un conseil génétique. Les recommandations de surveillance digestive dans le cadre du SC et des GND sont encore à définir.

x28465 : Le cancer du rein héréditaire, synthèse d'une consultation d'oncogénétique mise en place au CHU de Bordeaux

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Henri MARGOT (1), Julie TINAT (1), Jean-Christophe BERNHARD (2), Didier LACOMBE (3, 4), Patricia FERGELOT (1), Stéphane RICHARD (5)

1. Service de génétique médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
2. Service d'urologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
3. Génétique médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
4. INSERM U1211, Université de Bordeaux, Bordeaux, France
5. Génétique Oncologique EPHE, INSERM U753, Institut de Cancérologie Gustave Roussy, Villejuif, France

Mots clefs : Rein, Cancer, Oncogénétique, von Hippel-Lindau, Birt-Hogg-Dubé, Léiomyomatose, Carcinome rénal

Résumé :

Le carcinome rénal est dans 3% des cas lié à l'existence d'un syndrome génétique dont le diagnostic est d'intérêt clinique pour le patient mais aussi sa famille. Seule la recherche de variants dans les gènes de prédisposition permet d'en affirmer l'existence. Cette analyse est proposée au CHU de Bordeaux, par l'intermédiaire d'une consultation d'oncogénétique et depuis 2013 par une consultation spécifique organisée au sein du service d'urologie. D'abord ciblée sur un gène, elle est depuis 2017 réalisée par séquençage de nouvelle génération de panels regroupant les gènes connus dans une même analyse

Cette étude a pour objectif principal d'évaluer les critères de sélection d'orientation des patients atteints de carcinomes rénaux à une consultation d'oncogénétique. Entre 2012 et 2019, 142 patients atteints de carcinomes rénaux ont bénéficié d'une recherche de prédisposition héréditaire au cancer du rein dans notre service. Pour 19 d'entre eux (13%), un syndrome génétique a pu être diagnostiqué. Leurs données médicales personnelles et familiales ont été comparées à celles des 123 autres patients. L'objectif secondaire était d'évaluer la performance diagnostique apportée par le séquençage de panels de gènes comparé à l'approche ciblée.

Les antécédents familiaux de cancer du rein ($p < 0.01$), les antécédents personnels évocateurs d'un syndrome ($p < 0.001$), sont significativement associés à une plus forte positivité du test génétique. L'utilisation de panel de gènes est associée à un meilleur rendement du test pour les carcinomes à cellules claires ($p = 0.03$)

Ainsi les critères qui permettent de cibler les patients en consultation actuels sont basés sur l'âge de survenue, le caractère multifocal ou la présence d'antécédent de cancer du rein au 1er degré. Ils sont pertinents mais devraient être élargis à la recherche d'antécédents personnels évocateurs et d'antécédents familiaux de cancer du même spectre.

x28466 : Utilisation du pipeline d'analyse des données de séquençage haut débit de la plateforme SeqOne : application aux diagnostics posés sur une cohorte de 2258 exomes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Angéline PRETO (1), Samantha BRUNEL (2), Kévin YAUY (2), Nicolas PHILIPPE (2), Vanna GEROMEL (1), Laure RAYMOND (1)

1. Service de Génétique, Eurofins Biomnis, LYON, France
2. SeqOne, Université de Montpellier, MONTPELLIER, France

Mots clefs : pipeline SeqOne, filtres, exome, variations, diagnostic, interprétation

Résumé :

La plateforme SeqOne est une plateforme d'aide à l'analyse, d'interprétation et d'organisation des données de séquençage pour l'analyse génétique en diagnostic, l'orientation thérapeutique et la détection de prédisposition génétique. Elle peut être utilisée pour des échantillons solo mais également pour des analyses familiales avec un cas-index et un ou plusieurs de ses apparentés. Son pipeline a été utilisé, après chargement des fichiers Fastq sur l'interface, pour 2258 cas-index et leurs apparentés, séquencés en exome au laboratoire Eurofins Biomnis depuis 2017. Son filtre de base, appelé « SeqOne-diag », trie les variants selon les critères suivants : couverture > 5X, qualité moyenne ou élevée, fréquence allélique > 20% chez le cas-index, effets majeurs du variant selon sa position et le type de variation, fréquence GnomAD < 1% et gènes OMIM morbides. Le pipeline effectue également un classement des variants.

Nous avons réalisé une analyse de corrélation entre la position du variant dans la liste obtenue par le pipeline SeqOne grâce à ce filtre et les diagnostics rendus (variations de classe 4 et 5) sur les 2258 exomes. Les variants ont été classés en trois catégories : présent sur la première page de la liste des variants (entre les positions 1 et 17), présent entre la 17^{ème} et la 100^{ème} position, présent au-delà.

Grâce à cette analyse, nous avons pu remarquer qu'environ 80% des variants rendus en diagnostic se trouvaient sur la première page, dont environ 80% également entre la première et la cinquième position. Ces taux très élevés montrent l'intérêt de l'utilisation de ce filtre du pipeline SeqOne en diagnostic pour les analyses d'exome, grâce au gain de temps d'interprétation et à la possibilité de limiter la variabilité inter-opérateurs. L'application systématique des filtres définis dans nos procédures reste nécessaire, pour identifier les situations où plusieurs gènes sont impliqués, les gènes non OMIM morbides, les variations récurrentes avec une fréquence GnomAD > 1%...

Le temps d'interprétation d'un exome avec l'interface SeqOne n'est donc plus le goulot d'étranglement. Celui-ci se situe presque davantage, aujourd'hui, dans la gestion administrative du dossier (saisie des informations cliniques au format HPO, rédaction du compte-rendu d'interprétation), montrant la nécessité d'outils satellites.

Pièce jointe : Abstract Assises SeqOne final.docx

x28469 : Récidive anténatale d'une agénésie du corps calleux syndromique, syndrome de Mowat-Wilson secondaire à un mosaïcisme maternel : intérêt du génome en trio (à propos d'un cas).

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Felix MARTINIE (1), Manon GODIN (2), Corinne JEANNE-PASQUIER (3), Laboratoire SeqOIA (4), Tania ATTIE-BITACH (5), Arnaud MOLIN (2)

1. Anatomie pathologique, CHU Caen, CAEN, France
2. Service de Génétique, CHU Caen Normandie, Caen, France
3. Anatomie pathologique, Centre de Lutte Contre le Cancer François Baclesse, CAEN, France
4. Laboratoire de Biologie Médicale, Plateforme SeqOIA, Paris, France
5. Génétique Médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

Mots clefs : Agénésie corps calleux, Génome, syndrome de Mowat-Wilson, Mosaïcisme

Résumé :

Introduction : L'agénésie du corps calleux (ACC) est décrite dans de nombreux syndromes malformatifs avec déficience intellectuelle, mais également chez des patients sans trouble du neurodéveloppement. En anténatal, le pronostic est difficile à déterminer, surtout en l'absence de signes échographiques associés.

Patients et méthode : Nous rapportons l'histoire d'un couple reçu en consultation de génétique prénatale pour récurrence d'ACC. Leur 1^{ère} grossesse a été marquée par une ACC associée à une microphthalmie droite, une pyélectasie et une artère ombilicale unique chez un fœtus de sexe féminin (Fœtus A). Les analyses chromosomiques sur liquide amniotique étaient normales (CGH et caryotype). Une interruption médicale de grossesse (IMG) avait été réalisée au terme de 27 SA. L'examen fœto-placentaire avait confirmé les signes anténataux et mis en évidence une asplénie et une dysmorphie faciale (visage triangulaire, télécanthus, fente palpébrales étroites et asymétriques, microstomie). Le couple n'avait pas souhaité de consultation de génétique. La 2^{ème} grossesse a été sans particularité avec naissance d'un garçon bien portant. La 3^{ème} grossesse a été marquée par une hyperclarté nucale à 7 mm au 1^{er} trimestre et une récurrence d'ACC découverte au terme de 20 SA, sans signe associé, chez un fœtus de sexe féminin (Fœtus C). Les analyses chromosomiques sur villosités chorales étaient normales (CGH et caryotype).

Après un conseil génétique, une analyse du génome du Fœtus A et de ses parents a été réalisée dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) dans le laboratoire SeqOIA. Le résultat a été vérifié par séquençage Sanger au sein du laboratoire de Génétique Moléculaire du CHU de Caen.

Résultat : L'analyse a mis en évidence une variation pathogène du gène *ZEB2* à l'état hétérozygote (NM_014795.4 : c.1806C>A p.(Tyr602*)) responsable d'un syndrome de Mowat-Wilson (SMW, OMIM 237730), permettant d'expliquer le phénotype fœtal. La variation a été identifiée chez sa mère en mosaïque faible par séquençage de génome (fréquence allélique de 0,06) et confirmée par PCR allèle spécifique. La récurrence du syndrome de Mowat-Wilson chez le Fœtus C a été confirmée par séquençage Sanger ciblé en prénatal.

Discussion et conclusion : Le SMW est une maladie autosomique dominante caractérisée par une déficience intellectuelle modérée à sévère, une dysmorphie faciale, une maladie de Hirschsprung et d'éventuelles malformations viscérales (cardiaques, cérébrales, oculaires). Dans la grande majorité des cas, le SMW est sporadique avec un faible risque de récurrence, permettant un conseil génétique rassurant pour une future grossesse. Dans cette famille, l'analyse du génome en trio a permis de poser le diagnostic et d'identifier un mosaïcisme maternel expliquant la récurrence. Le couple a pu recevoir un conseil génétique en amont de la seconde IMG et un diagnostic prénatal est possible pour une future grossesse.

Pièce jointe : Résumé Assises Rennes 2022.docx

x28470 : Des variants bialléliques dans le gène de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) pourraient causer une déficience intellectuelle syndromique sévère

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Kevin RIQUIN (1), Thomas BESNARD (2, 3), Annick TOUTAIN (4, 5), Virginie VIGNARD (3), Stéphane BEZIEAU (2, 3), Benjamin COGNE (2, 3)

1. , INSERM, CNRS, UNIV Nantes, l'institut du thorax, Nantes, France
2. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, NANTES, France
3. , INSERM, CNRS, UNIV Nantes, l'institut du thorax, NANTES, France
4. Service de Génétique Médicale, Centre hospitalier universitaire, TOURS, France
5. , UMR 1953 iBrain, Inserm, Université de Tours, TOURS, France

Mots clefs : APP, variants bialléliques, déficience intellectuelle, séquençage de génome entier, neurodéveloppement

Résumé :

La déficience intellectuelle est un groupe de pathologies cliniquement et génétiquement hétérogènes. Elle se caractérise par des déficits du fonctionnement intellectuel et adaptatif débutant pendant la période développementale. Récemment, nous avons identifié par séquençage de génome entier un variant faux-sens homozygote NM_201414.3:c.440A > G:p.(His147Arg) de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) chez un patient de 17 ans, présentant une déficience intellectuelle sévère, une absence de langage, une épilepsie, et des troubles du comportement majeurs avec signes autistiques.

APP est une protéine membranaire ubiquitaire capable de se dimériser en cis ou en trans. Il a été observé que sa dimérisation au niveau de la membrane neuronale participe à la croissance des neurites, à l'adhésion neuronale, à l'axonogenèse et à la synaptogenèse. APP est constitué de plusieurs domaines fonctionnels, notamment le domaine A β pouvant être clivé et le domaine CuBD impliqué dans la liaison du cuivre et la dimérisation. De nombreux variants faux-sens pathogènes ont déjà été identifiés dans le domaine A β et sont associés à la maladie d'Alzheimer sous sa forme précoce.

À ce jour, un seul variant homozygote avec perte de fonction d'APP a été rapporté, chez un individu présentant un retard global de développement, une épilepsie et une microcéphalie (Klein et al. 2016). Le variant faux-sens que nous avons identifié touche une histidine du domaine CuBD. Cette histidine est critique pour la liaison du cuivre et serait nécessaire pour la dimérisation d'APP. Une étude fonctionnelle de ce variant dans les cellules HEK293 et SH-SY5Y est en cours. Nous présenterons les premiers résultats de cette étude et nous discuterons de l'implication des variants perte de fonction bialléliques dans le gène APP dans la déficience intellectuelle syndromique.

x28471 : Livret d'information destiné aux mineurs concernés par le test pré-symptomatique pour la NEM 2A

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Anne-Marie Birot (1, 2), Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO (3, 4), Alice Paillet (5), Khadija Lahlou-Laforet (6, 7)

1. Consultation multidisciplinaire d'oncogénétique des cancers rares, Hopital Européen Georges Pompidou, Paris, France
2. Service de Génétique, AP-HP, Hopital Européen Georges Pompidou, F-75015 Paris, France, Paris, France
3. Consultation multidisciplinaire d'oncogénétique ; Service de Génétique , Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou ; Université Paris Descartes, Paris, France
4. Université de Paris, PARCC INSERM, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou ; Université Paris Descartes, Paris, France
5. , aucun, Paris, France
6. Consultation multidisciplinaire d'oncogénétique des cancers rares, AP-HP, Hopital Européen Georges Pompidou, F-75015 Paris, France, Paris, France
7. AP-HP, DMU Psychiatrie et Addictologie, service de Psychiatrie de l'adulte,, AP-HP, Hopital Européen Georges Pompidou, F-75015 Paris, France, Paris, France

Mots clefs : Test pré-symptomatique, mineurs, tumeurs endocrines, outil d'information

Résumé :

La consultation multidisciplinaire d'oncogénétique des cancers rares de l'HEGP organise le dépistage pré-symptomatique des tumeurs endocrines chez les mineurs à risque, selon un protocole spécifique. L'information de l'enfant prend une place importante dans ce protocole; des supports pédagogiques écrits, en complément de l'information orale ont été créés et sont utilisés depuis plusieurs années pour le diagnostic pré-symptomatique du paragangliome héréditaire et la maladie de VHL.

Le protocole de test pré-symptomatique chez le sujet mineur est organisé en 3 étapes : 1/consultations préparatoires destinées aux parents seulement; 2/réalisation du test génétique; 3/ annonce du résultat. Durant l'étape préparatoire, des conseils sont donnés aux parents sur la façon d'informer leur enfant. A la fin de cette étape, un livret d'information destiné aux enfants est remis aux parents, afin qu'ils s'en servent de support pour informer leur enfant. Son rôle est de transmettre les informations principales à l'enfant, avant sa venue à la consultation afin qu'il puisse donner un sens au dépistage génétique. La généticienne et la psychiatre s'assurent de la compréhension des informations reçues par l'enfant lors de l'étape du test. Dans le cas du paragangliome et de la maladie de VHL, les parents ont relevé l'intérêt d'un tel outil, qui facilite leur rôle dans la transmission des informations à leurs enfants.

Un nouveau livret illustré dédié au test pré-symptomatique chez les mineurs à risque de NEM 2A a été rédigé dans un langage simple accessible aux enfants. Il reprend les notions de base de la génétique, ainsi que l'intérêt du test génétique dans le cas particulier de la NEM 2A. Nous conseillons aux parents d'en prendre connaissance, puis de le lire avec leur enfant afin que cette lecture puisse susciter un questionnement et un échange autour de la prédisposition familiale. Ce document peut servir ultérieurement à l'enfant ou à ses parents, pour retrouver des informations à distance du test.

x28472 : QUBY-rnaseq: une interface interactive pour l'analyse des données transcriptomiques

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Beata Gyorgy (1), Justine Guegan (1), Mathilde Bertrand (1), Thomas Gareau (1), Emeline Cherchame (1), Riwan Brillet (1)

1. Data Analysis Core, Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : RNA-seq, transcriptomique, bioinformatique, R-shiny, web application, analyse différentielle, analyse fonctionnelle

Résumé :

RNA-seq data analysis is based on the use of several statistical methods and algorithms, which often require advanced user skills in R or other programming languages. A wide variety of software exists for normalization, differential analysis, or functional analysis of transcriptomic data. In addition to programming skills, most of them require an expert point of view to correctly apply the underlying methods. To address those limits, we present QUBY-RNAseq, an interactive graphical interface, which provides a guided, easy to use and comprehensive set of tools for RNA-seq data analysis. Based on the R-Shiny framework, this application allows end-users to easily manipulate and explore their gene expression experiment results.

The key steps of QUBY-RNAseq are: count data matrix import and normalization, primary exploratory analysis, differential gene expression and functional enrichment analysis.

Count data matrix and sample annotations are uploaded by the user in simple tab separated files. *cpm* function from edgeR package and *varianceStabilizingTransformation* function from DESeq2 package are used for normalization. Exploratory data analysis can be performed using different types of visual representations (boxplots, barcharts, scatterplots), descriptive statistics (five-number summary), and an outlier detection method (Principal Component Analysis).

QUBY-RNAseq supports differential gene expression analysis using DESeq2 and edgeR workflows. It allows for a flexible set up of the design: exclusion of outliers, adjustment for confounders; filtering of the expression matrix before the analysis based on per gene and per sample expression levels; filtering of the results a posteriori by adjusted p-value and log2 fold change. The results can be explored using the result table or via various visual representations: volcano plot, heatmap, MA-plot. Results from multiple differential analysis can be intersected and visualised via venn-diagram or upset plots.

Functional enrichment analysis and gene cluster comparisons are implemented in QUBY-RNAseq via the *clusterProfiler* R package. The application offers a choice between Over-representation analysis and Gene Set Enrichment Analysis, both based on the Molecular Signatures Database (MsigDB) and it provides several methods for visualisation of the results.

QUBY-RNAseq is currently being deployed at the Data Analysis Core facility of the Paris Brain Institute (ICM) via ShinyProxy with almost 100 end-users. The source code is available through gitlab with an MIT open source licence.

Pièce jointe : abstract_Quby_assises_genetiques_2022.docx

x28473 : Détection d'insertion d'éléments Alu dans les gènes de prédisposition héréditaire aux cancers**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Armelle LUSCAN (1), Jean-Marc COSTA (1), Mylène VALDUGA (1), Melanie BROUTIN (2), Géraldine VIOT (3), Adil ALAOUI (4), Marion IMBERT BOUTEILLE (5), Stéphanie BAERT-DESURMONT (6), Sylviane OLSCHWANG (4, 7)

1. Pôle Génétique Humaine, laboratoire Cerba, Saint-Ouen-L'Aumône, France
2. Bioinformatique, SeqOne, Montpellier, France
3. Groupe, Ramsay Général De Santé, Paris, France
4. Oncogénétique, Ramsay Général De Santé, Paris, France
5. Cancer Genetic Department, Institut du Cancer de Montpellier, CHU Montpellier, Univ Montpellier, Montpellier, France
6. Département de Génétique et Inserm U1245, UNIROUEN, Normandie Univ, CHU de Rouen, Centre Normand de Génomique et de Médecine Personnalisée, Rouen, France
7. INSERM, MMG, Aix Marseille Univ, Marseille, France

Mots clefs : insALU, rétrotransposons, oncogénétique**Résumé :**

En France, près de 5 % des cancers diagnostiqués sont liés à la présence d'altérations génétiques constitutionnelles (1). À ce jour, des milliers de variants pathogènes ont été identifiés dans plus de 80 gènes de prédisposition héréditaire aux cancers (1). Parmi ces variants, quelques insertions pathogènes d'éléments transposables (MEI) ont été rapportées (2). Les plus fréquemment décrites sont les insertions de rétrotransposons Alu dont le mécanisme de pathogénicité peut être notamment l'interruption des régions codantes ou l'altération de signaux d'épissage. La détection de ces insertions est un défi technique qui peut être relevé grâce aux technologies de séquençage à haut débit (NGS). Les variants callers (GATK, Freebayes) classiquement utilisés pour l'appel de variants (SNV/Indels) ne sont pas capables de détecter de grandes insertions dépassant la longueur des reads (Insertion Alu ~300bp). Un module de détection adapté doit donc être développé.

Depuis la mise en place d'un panel de 75 gènes de prédisposition héréditaire aux cancers au laboratoire Cerba depuis octobre 2018, 3665 patients ont été testés par NGS. Après capture, les régions codantes et les jonctions introns/exons (+/-50bp) de ces gènes sont enrichies par la technologie Twist puis séquencées en paired-end sur une NextSeq500 ou NexSeq550Dx (Illumina). Les données de séquençage sont analysées à l'aide d'un pipeline bio-informatique SeqOne. Ce pipeline inclut un module AluMEI développé pour permettre la détection des MEI de plus de 300bp.

Nous avons identifié 6 (0.16%) insertions d'éléments Alu dans 5 gènes différents (*MRE11*, *MSH2*, *XRCC2*, *PALB2* et *BRCA2*). Deux patients sans lien de parenté portent le variant pathogène fondateur portugais *BRCA2*(NM_000059.4):c.156_157insALU Ya5 (p.Thr52_Ter53insALU Ya5) conduisant à l'épissage de l'exon 3. Ce variant a été décrit en association à un haut risque de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire (3, 4, 5). Ces deux patients, d'origine portugaise, présentent un cancer du sein CINS grade 2 RH+ HER2-.

Quatre insertions n'ont jamais été rapportées auparavant à notre connaissance : (i) AluYd8 au sein du gène *MRE11* dans une histoire personnelle de cancer du sein, (ii) AluYb9 et AluYd8 respectivement au sein des gènes *XRCC2* et *PALB2* en dépistage chez deux patients indemnes de cancers et avec une histoire familiale de cancer du sein et (iii) AluYd8 au sein du gène *MSH2* chez un patient avec une histoire personnelle et familiale de cancer colorectal (6).

Ces données indiquent que la détection des insertions de rétrotransposons est une composante non négligeable à intégrer dans le test génétique de prédisposition héréditaire aux cancers.

(1) Oncogénétique en 2016, INCa, décembre 2017

(2) Y. Qian et al. cancer Genet.2017;216:159-169

(3) Peixoto A et al. Clin Genet. 2015;88:41-48

(4) Peixoto A et al. Breast Cancer Res Treat. 2009;114:31-38

(5) Teugels E et al. Hum Mutat. 2005;26:284

(6) Baert-Desurmont S et al. Eur J Hum Genet. 2018;26:1597-1602

x28475 : Etude moléculaire du gène MEFV par séquençage Nanopore ciblé dans le cadre du diagnostic de la fièvre méditerranéenne familiale

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Pascal Mouty (1), Nicolas Bargues (2), Nicole Couprie (3), Evelyne Fayolle (3), Vanna Geromel (3), Laure Raymond (4), Mohamed Taoudi (5), Jean-François Taly (6)

1. Unité de Génétique, Eurofins Biomnis, Lyon, France
2. Bioinformatique, Eurofins Biomnis, Lyon, France
3. Génétique, Eurofins Biomnis, Lyon, France
4. Unité de génétique, Eurofins-Biomnis, Lyon, France
5. Unité de Génétique, Eurofins-Biomnis, Lyon, France
6. Unité de Bioinformatique, Eurofins Biomnis, Lyon, France

Mots clefs : séquençage long read, Nanopore, NGS, diagnostic fièvre méditerranéenne familiale, FMF, MEFV, hétérozygote composite

Résumé :

La Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) est une fièvre récurrente héréditaire (FRH) de transmission autosomique récessive. Elle appartient à la famille des maladies auto-inflammatoires dont elle est la plus fréquente. Elle est caractérisée par des crises fébriles brèves récurrentes et sévère provoquant des douleurs abdominales, à la poitrine, arthralgies et myalgies. Elle affecte essentiellement des groupes ethniques du Moyen-Orient et du pourtour méditerranéen. Le traitement à la colchicine permet de traiter les crises et évite l'apparition de l'amylose de type AA.

Le gène responsable de la FMF est le gène MEFV. Il est composé de 10 exons et couvre environ 14 Kb d'ADN génomique. Plus de 300 variants ont été identifiés à ce jour (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers>). Les quatre variants pathogéniques M694V, V726A, M694I et M680I représentent au moins 80% des variants retrouvés chez les patients. La présence d'un variant pathogénique à l'état homozygote ou un statut d'hétérozygote composite confirme le diagnostic génétique de la maladie.

Le laboratoire Eurofins Biomnis propose le test d'étude moléculaire du gène MEFV par séquençage Illumina MiSeq depuis 2015. Ce séquençage est réalisé en mode de lectures paires d'une longueur de 300 paires de bases à partir d'amplicons amplifiés par PCR. La définition des amorces de PCR a été réalisée au laboratoire de manière à couvrir tous les exons (environ 4 Kb dans 9 amplicons).

Le séquençage Nanopore se différencie du séquençage Illumina principalement par une longueur de lectures considérablement plus importante (20kb contre 300b), nous permettant ainsi de séquencer le gène d'un seul trait.

Nous présentons ici les résultats d'un projet d'amélioration continue démontrant l'intérêt du séquençage « long reads » dans le cadre du diagnostic de la FMF. En effet, des échantillons préalablement génotypés avec la technique de routine ont été séquencés sur Nanopore après une amplification PCR « long range » englobant tout le gène. Nous avons observé une concordance totale dans la détection des variants exoniques, pathogéniques comme polymorphiques. Nous avons également observé les avantages suivants en faveur du séquençage Nanopore:

- i) Simplifier le processus technique et uniformiser la profondeur de séquençage grâce à l'utilisation d'un seul amplicon. Un multiplexage plus important est ainsi possible.
- ii) Faciliter l'interprétation des hétérozygotes composites car la phase des variants est obtenue naturellement par l'inclusion des variants dans une lecture couvrant tout le gène. L'enquête familiale pourrait ainsi devenir optionnelle.
- iii) Détecter les variants introniques.

Après cette phase de test réussie, un dossier de validation de méthode sera rédigé afin d'inclure le séquençage « long read » dans notre processus de routine actuellement accrédité avec du séquençage « short reads ».

Pièce jointe : Abstract-Assises2022-FMF-Nanopore-EurofinsBiomnis-Vfinale.docx

x28476 : Premier cas de syndrome de Stormorken d'expression anténatale

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Isabelle Perthus (1, 2), Hélène Laurichesse (3, 2), Sophie Martin-Berenguer (4, 5), Detlef Trost (6), Aïcha Boughalem (6), Florence Jobic (7), Guillaume Jedraszak (8)

1. génétique médicale, CEMC-Auvergne, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
2. EA 4681, PEPRADE (Périnatalité, grossesse, Environnement, PRAtiques médicales et DEveloppement), , Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand, France
3. Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, CEMC-Auvergne, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France
4. unité de foetopathologie, CHU Pellegrin, Bordeaux, Bordeaux, France
5. service d'anatomopathologie, CHU Limoges, Limoges, France
6. pôle génétique humaine, laboratoire CERBA, Saint-Ouen-l'Aumône, France
7. service de génétique clinique et oncogénétique, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
8. laboratoire de génétique constitutionnelle, CHU Amiens Picardie, Amiens, France

Mots clefs : syndrome de Stormorken; anasarque foeto-placentaire; anémie congénitale

Résumé :

Le syndrome de Stormorken [STRMKS] est une maladie très rare de transmission autosomique dominante, associant à des degrés variables des anomalies hématologiques (thrombopénie, thrombopathie, anémie), une myopathie à agrégats tubulaires (responsable de crampes, myalgies, faiblesse musculaire), une asplénie, un myosis congénital, une ichtyose, une petite taille, des céphalées et une dyslexie. Il est dû à des variations hétérozygotes de STIM1 ou ORAI1. Habituellement, les premiers signes apparaissent dans l'enfance ou à l'âge adulte. Nous rapportons le premier cas de STRMKS d'expression anténatale.

Il s'agit de la 3ème grossesse d'un couple non apparenté d'origine méditerranéenne, sans antécédent personnel ou familial particulier (un enfant en bonne santé, une fausse couche). Tous deux ont une électrophorèse de l'hémoglobine normale. A 13 SA est diagnostiqué un hygroma kystique (5,4 mm) et une ascite. L'ACPA sur villosités choriales est sans anomalie. Le panel RASopathies montre l'absence de variant pathogène. L'évolution se fait dès 16 SA vers une anasarque foeto-placentaire majeure, avec œdèmes des membres inférieurs et rares mouvements actifs fœtaux. L'accouchement est provoqué à 25 SA devant un syndrome en miroir avec altération clinique maternelle. L'enfant de sexe féminin décède à 1h00 de vie.

L'examen foeto-pathologique retrouve l'anasarque majeure prédominant aux membres inférieurs, des pétéchies disséminées (thorax, membres inférieurs), une dysmorphie en lien avec l'anasarque, mais pas de malformations associées, notamment cardiaque. La rate est présente, de poids normal pour le terme. L'histologie ne retrouve pas de surcharge disséminée en fer, pas d'inclusion virale, mais la présence d'une très intense hématopoïèse extra-médullaire (foie, reins). L'hypothèse est celle d'une anémie régénérative congénitale. Le séquençage d'exome en trio permet d'identifier le variant faux-sens c.910C>T de l'exon 7 de STIM1 à l'état hétérozygote, survenu de novo. Ce variant pathogène permet de poser le diagnostic de STRMKS.

A notre connaissance, aucun cas de STRMKS d'expression fœtale n'a jamais été rapporté. Des formes d'expression néonatale avec thrombopénie et anémie l'ont rarement été, suggérant que l'atteinte hématologique peut être précocement présente. Parfois l'atteinte hématologique est la seule atteinte présente, expliquant que le STRMKS ait aussi été décrite comme une entité purement hématologique, sous le nom de York Platelet Syndrome. Les autres symptômes (myosis, myopathie, ichtyose...) apparaissent souvent plus tard dans la vie. Pour expliquer l'anasarque, l'anémie semble l'hypothèse la plus probable. Cette observation suggère que dans le STRMKS, l'anémie peut être sévère, précoce et présente dès la vie fœtale. Cependant, nous ne pouvons pas écarter l'hypothèse d'une découverte incidente de ce variant pathogène de STIM1.

Pièce jointe : Abstract I. Perthus.docx

x28478 : Implication de la duplication 10q24.1 et des gènes candidats *SPLIT1* et *ARHGAP19* dans la déficience intellectuelle

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Wafaa Bouzroud (1), Sarah Berrada (1), Yousra Ibenbrahim (1), Amal Tazite (2), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratoire de la Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

2. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

Mots clefs : Duplication 10q24.1, *SPLIT1*, *ARHGAP19*, ACPA, déficience intellectuelle

Résumé :

La variabilité du nombre de copies (CNV) est définie comme un polymorphisme dont lequel le nombre de copies d'une région chromosomique est variable d'un individu à l'autre. Le repérage des CNVs, de leur taille et leur nature (délétion ou duplication) est extrêmement utile pour le diagnostic des troubles neuropsychiatriques notamment la déficience intellectuelle. A cause de la multiplicité des gènes situés dans un CNV, l'identification des gènes candidats n'est pas toujours évidente.

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 7 ans qui présente une légère dysmorphie faciale et une déficience intellectuelle. Le bilan paraclinique était normal. L'Analyse Chromosomique à Puce à ADN (ACPA) a montré une duplication de 209.3 kb en 10q24.1 de signification inconnue : arr(GRCh37) 10q24.1(98829690_99039027)x3. Une étude parentale est toujours en cours.

A ce jour, seules les duplications chevauchantes ont été rapportées dans les bases de données. Par ailleurs, la région dupliquée 10q24.1(98829690_99039027) comporte deux gènes *SLIT1* et *ARHGAP19*. Le gène *SLIT1* (Slit Guidance Ligand 1) code pour une protéine impliquée dans la migration cellulaire et le guidage axonal pendant le développement neuronal, sa fonction semble être médiée par l'interaction avec les récepteurs ROBO (Roundabout Guidance Receptor 1). La voie SLIT/ROBO est une voie de signalisation qui joue un rôle important dans la neurogenèse, l'angiogenèse, l'organogénèse, la progression du cancer et autres processus. D'autre part, le gène *ARHGAP19* (RHO GTPase-Activating Protein 19) code pour un régulateur négatif des Rho GTPases. Il fait partie de la famille du ARHGAP qui intervient dans la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire, le remodelage de l'actine et la progression du cycle cellulaire en G1. Ainsi, il est impliqué dans deux voies de signalisation, l'une médiée par le récepteur p75 NTR et l'autre par GPCR. Le p75NTR peut avoir une influence sur plusieurs fonctions cellulaires principalement au niveau du système nerveux à savoir la mort cellulaire, la survie, la migration et l'inhibition de la croissance axonale. Il provoque également la neurodégénérescence suite à une lésion ou des dommages consécutifs liés à des affections neurologiques comme la maladie d'Alzheimer. On suggère donc que l'abondance en ARHGAP19 pourrait provoquer l'activation anormale du p75NTR responsable du phénotype observé.

Malgré les rôles décrits de ces gènes dans le développement neuronal, une relation causale entre la déficience intellectuelle et les gènes *SLIT1* et *ARHGAP19* n'a pas été établie jusqu'à présent. En outre, plus un CNV est de petite taille moins sa pathogénicité est probable. Dans cette vision, une recherche des variations nucléotidiques est impérative, et pourrait permettre la découverte des mutations pathogènes additionnelles expliquant plus le phénotype.

x28480 : Outils de détection des CNV sur les données de l'exome : l'expérience rennaise

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marie Faoucher (1, 2), Wilfrid Carré (1, 2), Houda Hamdi Roze (1), Marie Beaumont (1), Benedicte Nouyou (3), Sylvie Jaillard (3, 4), Sylvie Odent (5, 2), Marie De Tayrac (1, 2), Christèle Dubourg (1, 2)

1. Laboratoire de génétique moléculaire et génomique, CHU Pontchaillou, Rennes, Rennes, France
2. UMR 6290 CNRS, IGDR, Univ Rennes1, Rennes, France, Rennes, France
3. Service de cytogénétique et biologie cellulaire, CHU Pontchaillou, Rennes, Rennes, France
4. INSERM U 1085, IRSET, Rennes, France, Rennes, France
5. service de génétique clinique, CHU Pontchaillou, Rennes, Rennes, France

Mots clefs : Exome, CNV, bio-informatique

Résumé :

L'analyse des variations du nombre de copies ou CNV sur les données de séquençage à haut débit s'implémente dans les pipelines bio-informatiques des laboratoires de diagnostic de génétique moléculaire. Si son efficacité sur les données de séquençage issues de « petit ou moyen » panel de gènes ou encore sur le génome est aujourd'hui reconnue, l'analyse des CNV sur les données issues du séquençage de l'exome reste difficile.

Nous avons testé l'utilisation combinée de plusieurs outils bio-informatiques pour détecter les CNVs présents chez les patients ayant bénéficié d'un séquençage de l'exome complet en trio dans le cadre d'une anomalie de développement. Dans un premier temps, nous avons cherché de manière rétrospective 18 CNVs de 43 à 2644 kilobases (classe 3) détectés par CGH array chez 14 patients ayant par la suite bénéficié d'un exome. Nous avons ensuite ajouté l'analyse des CNVs en complément à l'interprétation des SNPs en prospectif au sein du laboratoire sur 112 exomes. Les outils testés étaient CANOES et DECoN basés sur une analyse de couverture des exons ainsi que Vardict et MANTA basés sur la détection de split-read pour l'analyse des longues in-dels (insertions-délétions). L'étape d'annotation des CNVs a été effectuée par AnnotSV.

CANOES retrouve sur les données issues du séquençage de l'exome 15/18 des CNVs de classe 3 détectés par CGH array soit 83% des CNVs, DECoN retrouve les 18 CNVs (100%). L'analyse prospective des exomes a permis de détecter 1 CNV pathogène : une délétion de l'exon 1 du gène *SHH* chez un patient présentant une holoprosencéphalie. L'analyse des CNV a également permis de mettre en évidence chez 2 patients présentant un trouble du neuro-développement syndromique, la présence d'un CNV en trans d'un SNV pathogène concernant des pathologies autosomiques récessives dans les gènes *TANGO2* et *TERT*. L'utilisation de Vardict et MANTA a permis de détecter a posteriori une insertion-délétion de 306 pb dans le gène *MECP2*, qui avait été mise en évidence lors du séquençage du génome.

Les outils de détection des CNV sur les données issues de l'exome testés permettent de mettre en évidence les CNVs de classe 3 préalablement détectés en CGH avec un rendement de 100% pour l'outil DECONE. Ces outils sont efficaces pour mettre en évidence des CNVs sur des régions ciblées lors de l'analyse (groupe de gènes ou présence d'un SNV en trans). L'ajout de Vardict et MANTA basé sur la détection de split-read permet de détecter les longues in-del dont les points de cassure se situent au sein des exons. L'analyse des CNVs sur l'exome est cependant limité en raison des défauts de profondeur de certaines régions cibles à l'origine de nombreux faux-positifs, et de la présence de CNVs dans les régions non-codantes.

Pièce jointe : M_Faoucher_CNV.docx

x28481 : Découverte d'une étiologie oligogénique, impliquant des interactions entre des variants génétiques rares au niveau des gènes BBS chez une jeune patiente diabétique: Impact sur le redressement du diagnostic clinique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Hamza Dallali (1), Nadia Kheriji (1), Wafa Kammoun (1), Mehdi Mrad (2), Manel Soltani (2), Hajer Trabelsi (2), Walid Hamdi (3), Afef Bahlous (2), Melika Ben Ahmed (3), Faten Mahjoub (4), Henda Jamoussi (4), Sonia Abdelhak (1), Rym KEFI (1)

1. Laboratoire de Génomique Biomédicale et Oncogénétique, Institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisie
2. Laboratoire de Biochimie Clinique et Toxicologie, Institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisie
3. Laboratoire de Transmission, Contrôle et Immunobiologie des infections, Institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisie
4. Unité de recherche sur l'obésité, Institut National de Nutrition et de Technologie Alimentaire de Tunis, Tunis, Tunisie

Mots clefs : séquençage d'exome, diabète monogénique, syndrome de Bardet-Biedl, oligogénisme.

Résumé :

Le diabète juvénile peut survenir dans le contexte d'une présentation syndromique rare suggérant une étiologie monogénique plutôt qu'un diabète multifactoriel commun. Dans la présente étude, nous rapportons les résultats de l'investigation génétique d'une jeune patiente tunisienne avec suspicion clinique de MODY, ayant un poids normal, une histoire familiale de diabète à travers trois générations et ne portant pas les auto-anticorps pancréatiques caractéristiques du diabète de type 1. Cette patiente présente également des troubles d'apprentissage et de communication, une petite taille et une brachydactylie. L'analyse des données de séquençage d'exome de la patiente n'a pas abouti à la détection de mutations au niveau des gènes associés au MODY, mais elle a révélé cinq variants génétiques rares au niveau des gènes associés au syndrome de Bardet-Biedl : *BBS1*, *BBS4*, *TTC8*, *MKS1* et *CEP290*. L'analyse de ségrégation familiale a indiqué l'absence des variants au niveau des gènes *CEP290* et *MKS1* chez la mère et la sœur saines. De plus, l'analyse des interactions entre ces variants, à l'aide de l'outil ORVAL, a montré que les combinaisons entre les deux variants au niveau des gènes *MKS1* et *CEP290* et les trois autres variants sont prédites pathogènes. Par ailleurs, des études fonctionnelles précédentes ont démontré que des interactions entre les protéines codées par ces cinq gènes sont indispensables pour la ciliogenèse et la régulation de la fonction ciliaire. En tenant compte du tableau clinique de la patiente présentant certaines composantes du syndrome de Bardet-Biedl et du déterminisme oligogénique rapporté chez certains patients atteints de ce syndrome, nous avons émis l'hypothèse que les effets synergiques, des cinq variants identifiés, pourraient expliquer le phénotype observé chez notre patiente. En conclusion, notre investigation suggère un diagnostic génétique du syndrome de Bardet-Biedl avec une étiologie oligogénique. Bien qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif de cette ciliopathie, un diagnostic génétique peut servir à la prévention d'autres manifestations cliniques possibles de ce syndrome, principalement les anomalies rénales, l'obésité, la fibrose hépatique et l'hypertension, ainsi qu'au conseil génétique pour les membres de la famille.

x28482 : Etude de transcrit chez un patient atteint de démence fronto-temporale (DFT) porteur d'un variant en 5'UTR dans le gène GRN codant la Progranuline**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Mathilde FILSER (1), Isabelle DAVID (1), Jean-Madeleine DE SAINTE AGATHE (2), Thomas COURTIN (3), Julien BURATTI (3), Elodie LEJEUNE (3), Foudil LAMARI (4), Boris KEREN (3), Eric LE GUERN (5, 6), Fabienne CLOT (5)

1. Unité fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire, Département de génétique médicale du GHU Sorbonne Université, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France , Paris, France
2. Laboratoire de Biologie Médicale Multi-Sites SeqOIA Assistance-Publique Hôpitaux de Paris Sorbonne Université, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France, Paris, France
3. Unité Fonctionnelle de Génomique du Développement, Département de génétique médicale du GHU Sorbonne Université, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France, Paris, France
4. Unité de Biochimie Métabolique, Département de Biochimie des Maladies Neurométaboliques, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France, Paris, France
5. Unité fonctionnelle de Neurogénétique Moléculaire et Cellulaire, Département de génétique médicale du GHU Sorbonne Université, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France, Paris, France
6. Unité de Recherche UMR 1127, Sorbonne Université, Paris, France, Paris, France

Mots clefs : Démence fronto-temporale, progranuline, Sanger, RNA-Seq, GRN, 5'UTR**Résumé :**

Les démences fronto-temporales (DFT) sont la deuxième cause de démence chez le sujet de moins de 65 ans. Elles se divisent en trois catégories, la variante comportementale et les deux variantes de langage, l'aphasie primaire progressive de type sémantique (APPs) et l'aphasie primaire progressive agrammaticale non fluente (APPnf). Les mutations non-sens, frameshift ou d'épissage du gène *GRN* codant la progranuline sont des causes majeures de DFT héréditaire avec une transmission autosomique dominante. Les transcrits anormaux sont dégradés par le nonsense-mediated decay (NMD) à l'origine de l'haplo-insuffisance. Une progranulinémie abaissée est ainsi un biomarqueur prédictif de mutation du gène *GRN*.

Nous rapportons le cas d'un patient de 70 ans adressé pour un tableau de DFT. Depuis sa retraite, il présentait des troubles du comportement à type de désinhibition et d'exhibitionnisme. A la suite d'une hospitalisation et l'administration de corticoïdes systémiques, ses troubles du comportement se sont exacerbés avec des stéréotypies verbales et une agitation. Ses antécédents familiaux retrouvaient une maladie d'Alzheimer chez sa mère et des troubles de la mémoire chez son grand-père maternel. A l'IRM cérébrale, on notait une atrophie cortico-sous corticale prédominante en région frontale accompagnée d'une atrophie hippocampique. La progranulinémie était abaissée sur deux prélèvements indépendants, avec des valeurs à 54 et 48 µg/L. Le séquençage du gène *GRN* a mis en évidence le variant c.-9A > G à l'état hétérozygote situé dans l'exon 1 non codant du gène, pour lequel nous avons réalisé une étude fonctionnelle de transcrit.

Deux lignées de cultures de fibroblastes, avec et sans émétine (inhibiteur du NMD), ont été obtenues d'une biopsie cutanée. L'ARN a été extrait (kit QIAGEN), converti en cDNA par RT-PCR, séquençé par méthode Sanger et les séquences analysées avec le logiciel SeqScape. Les prélèvements ont également été analysés par RNA-Seq.

Les logiciels de prédiction bio-informatiques prédisaient une diminution du site donneur consensus d'épissage et la création d'un nouveau site donneur à 272 pb. L'analyse des séquences a permis de mettre en évidence la présence d'un allèle anormal porteur d'une rétention du début de l'intron 1 de 271 pb. Les résultats de RNA-Seq étaient parfaitement concordants.

Ce variant, situé en 5'UTR du gène *GRN*, entraîne une anomalie d'épissage avec une rétention de 271 pb de l'intron 1 contenant potentiellement 2 codons AUG avec des séquences Kozak de force modérée, aboutissant à un cadre de lecture en amont du codon initiateur physiologique (uORF). Cet uORF diminue vraisemblablement la traduction (Nicola-Whiffin et al, Nature, 2020; Capell et al, JBC, 2014) à l'origine de l'haplo-insuffisance, ce qui est cohérent avec une progranulinémie abaissée observée chez ce patient. De manière intéressante, l'inhibition du NMD ne modifie pas la quantité de transcrits anormaux suggérant un mécanisme traductionnel.

Pièce jointe : Résumé assises génétique 011021-2.pdf

x28483 : Analyse du protéome de cortex d'un modèle murin d'encéphalopathie épileptique et développementale liée à KCNQ2**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Lucile Brun (1), Claude Villard (2), Maya Belghazi (2), Jean-Christophe Roux (1), Laurent Villard (1, 3)

1. , Aix-Marseille univ, INSERM, U1251, MMG, Marseille, France

2. , Aix-Marseille univ, INSERM, U7051, INP, Marseille, France

3. , Département de Génétique Médicale, Hôpital d'Enfants de La Timone, Marseille, France

Mots clefs : Encephalopathie, KCNQ2, Epilepsie, Développementale, Protéomique**Résumé :**

Les Encéphalopathies Épileptiques et Développementales (DEE) sont des syndromes épileptiques rares et très sévères caractérisés par des crises d'épilepsie dans les 3 premiers mois de vie et un EEG interictal anormal. Le pronostic des patients est très péjoratif avec des troubles moteurs et cognitifs très sévères. Il existe des causes génétiques aux DEE et le gène *KCNQ2* est un des gènes le plus fréquemment impliqué. Ce gène code une sous-unité Kv7.2 de canal potassique générant un frein pour l'hyperexcitabilité neuronale. En 2020, nous avons publié le premier modèle de la pathologie reposant sur un knock-in du gène murin mimant un variant pathogène retrouvé chez plusieurs patients atteints d'une forme typique de *KCNQ2*-DEE. Ce modèle présente, comme les patients, une pathologie évolutive avec des crises d'épilepsie précoces, une rémission des crises après plusieurs semaines de vie et des déficits neurologiques importants. Pour mieux comprendre la physiopathologie des DEE, nous avons comparé le protéome du cortex préfrontal des souris à trois stades : avant l'apparition des crises d'épilepsie (P15), pendant la phase de susceptibilité aux crises d'épilepsie (P25-30) et après l'arrêt des crises d'épilepsie ($P > 100$). La comparaison de ces protéomes met en évidence des dérégulations uniquement entre les KI et les WT à la phase critique (P25-30). L'analyse des résultats, montre que des protéines impliquées dans la neurotransmission (et en particulier les protéines SNARE) et le métabolisme mitochondrial sont sous-exprimées chez les souris *KCNQ2*-DEE, tandis que les protéines intervenant dans la traduction sont surexprimées. En comparant les profils d'expression de ces protéines au cours du temps, nous montrons que le décours temporel observé chez les souris sauvages n'est pas visible chez les souris KI. Ce résultat suggère que des mécanismes physiologiques importants pour l'activité neuronale ne se produisent pas dans le modèle *KCNQ2*-DEE. Une anomalie des protéines SNARE ou du métabolisme mitochondrial ont été observées dans plusieurs autres types d'épilepsie. Ces résultats, encore en phase d'exploration, montrent que l'évolution du phénotype, notamment la rémission des crises d'épilepsie, dans notre modèle murin de *KCNQ2*-DEE pourrait être lié à une modification de la traduction dans le cortex muté. Ces mêmes études vont être réalisées sur des neurones corticaux dérivés de cellules iPS de patients atteint de DEE et elles seront intégrées aux données de RNA-seq déjà générées. Nous espérons ainsi contribuer à mettre en lumière des dérégulations qui permettront de mieux comprendre les mécanismes neuronaux déficients dans cette pathologie sévère et, peut-être, fournir de nouvelles pistes thérapeutiques.

x28485 : TriPLICATION 16p13.11p11.2: un nouveau syndrome cliniquement reconnaissable caractérisé par Cartographie Optique de Génome et Séquençage Haut Débit de Génome

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Romain Nicolle (1, 2), Karine Siquier-Pernet (2), Marlène Rio (1, 2), Anne Guimier (1), Emmanuelle Ollivier (3), Patrick Nitschke (3), Christine Bole-Feyssot (4), Alex Hastie (5), Vincent Cantagrel (2), Valérie Malan (1, 2)

1. Fédération de Génétique et Médecine Génomique, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris, France
2. Université de Paris, Developmental Brain Disorders Laboratory, Institut Imagine, INSERM UMR 1163, Paris, France
3. Bioinformatics Core Facility, Institut Imagine, INSERM UMR 1163, Paris, France
4. Genomics Platform, Institut Imagine, INSERM UMR 1163, Paris, France
5. Clinical Affairs, Bionano Genomics, San Diego, France

Mots clefs : triPLICATION 16p13.11p11.2, réarrangement chromosomique complexe, Cartographie Optique de Génome, Séquençage à Haut-Débit de Génome, désordre génomique

Résumé :

Les duplications segmentaires (DS), qui correspondent à des séquences d'ADN présentant un haut degré d'homologie, représentent environ 5% du génome humain. Certaines régions sont particulièrement riches en DS comme le 15q ou le 16p. Ces DS favorisent les réarrangements chromosomiques, appelés « désordres génomiques », par recombinaison homologue non allélique (ou NAHR). Depuis une dizaine d'années, l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN est devenue l'examen génétique de première intention pour explorer les patients présentant une déficience intellectuelle et/ou des malformations congénitales. Par cette approche, plusieurs désordres génomiques impliquant le bras court du chromosome 16 ont été ainsi décrits. Nous rapportons ici deux patientes non apparentées, porteuses d'une triPLICATION 16p13.11p11.2 associée à une duplication 16p11.2, survenues *de novo*, détectées par ACPA. Ces patientes présentent un phénotype similaire comprenant une hypotonie, un retard sévère du neuro-développement avec trouble du langage, une hyperkinésie, une surdité de transmission et des particularités morphologiques communes. La technique de séquençage haut débit (SHD) de génome en « short reads » n'a pas permis de localiser précisément les points de cassure de ces réarrangements qui sont situés dans des DS. Cependant, les données de SNP extraites du SHD de génome nous ont permis d'affirmer que ce remaniement chromosomique est survenu pendant la méiose et non pas en période post-zygotique. Par Cartographie Optique de Génome (Bionano), nous avons pu déterminer l'orientation relative des segments tripliqués et dupliqués ainsi que les positions génomiques des points de cassure. La formation de cette triPLICATION chromosomique nécessite l'implication de trois chromatides, et donc, la formation d'un chromosome dicentrique transitoire résultant de la recombinaison entre deux chromatides-sœurs. Cette recombinaison a pu survenir durant la phase S pré-méiotique pour corriger une cassure double-brin ou, durant le stade pachytène de la prophase de la première division de méiose. Cet événement s'est produit au niveau de la DS distale pour les deux patientes et peut avoir été favorisé par des séquences homologues, orientées dans des sens opposés, situées au sein de cette DS. La duplication 16p11.2 chez les deux patientes est probablement secondaire à un mécanisme de NAHR. En conclusion, nous rapportons ici un nouveau désordre génomique associé à un syndrome cliniquement reconnaissable caractérisé par SHD de Génome et Cartographie Optique du Génome, ce qui nous a permis de proposer un mécanisme à l'origine de ce remaniement complexe.

x28487 : À la recherche de K-O, recensement de porteurs sains de gènes inactivés sur 1930 exomes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Jean-Madeleine de Sainte Agathe (1, 2), Boris Keren (1, 2), Victoria de Sainte Agathe (3), Caroline Rooryck-Thambo (4), Benoît Arveiler (4), Didier Lacombe (4), Eulalie Lasseaux (4), Patricia Fergelot (4), Éric Le Guern (1, 2), Aurélien Trimouille (5)

1. Département de Génétique Médicale du GHU AP-HP. Sorbonne Université, Sorbonne Université, PARIS, France
2. Laboratoire de Biologie Médicale Multi-Sites SeqOIA (PFMG2025), LBMMMS SeqOIA, PARIS, France
3. Laboratoire de Physique Nucléaire et de Hautes Energies (LPNHE - UPMC / IN2P3 / CNRS), Sorbonne Université, PARIS, France
4. Service de Génétique Médicale, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France
5. Service de Pathologie, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France

Mots clefs : Knock-Out humain, porteur sain, variants perte de fonction

Résumé :

La fonction de la plupart des gènes humains est encore inconnue à ce jour. La connaissance de la fonction d'un gène permet de délimiter son éventuelle implication en pathologie humaine et de guider de potentielles thérapies futures. Pour explorer les opportunités et les potentialités d'un gène méconnu, aucune autre méthode n'est aussi informative que l'étude de l'individu humain chez qui ce gène est inactivé (KO). Or de manière intéressante, il a été montré que de nombreuses personnes vivent avec un ou plusieurs gènes KO. Le recensement de porteurs de gènes KO a déjà fait l'objet de plusieurs efforts internationaux avec le recensement de très nombreux individus (Sulem et al, Nat. Genet. 2015 ; Narasimhan et al, Science, 2016 ; Saleheen et al, Nature 2017 ; Karczewski et al, Nature, 2020). Il est actuellement un enjeu majeur en génétique humaine. Son intérêt est triple :

- comprendre la fonction des gènes,
- aider l'interprétation en génétique médicale (contrainte génique, redéfinition phénotypique, remise en question de l'implication d'un gène en maladie humaine),
- potentialiser la découverte de nouveaux médicaments (Minikel et al, nature, 2020).

Devant la taille importante des recensements précédents (plusieurs dizaines de milliers d'individus pour le recensement gnomAD), il fallait connaître la pertinence d'un recensement local et de taille plus modeste. Nous avons utilisé les données du séquençage d'exome de 1930 parents, indemnes de toute pathologie congénitale à priori, réalisé dans le cadre d'analyse d'exome chez leur enfant avec stratégie en trio, soit à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière - APHP, soit au CHU de Bordeaux. Parmi les 95 gènes identifiés KO par des variants perte de fonction rares bialléliques, 18 gènes autosomiques n'avaient encore jamais été décrits comme inactivés chez des sujets sains et fertiles. Parmi les 18 gènes que nous décrivons pour la première fois KO chez l'humain, certains, comme *TRPV5*, font l'objet de recherches importantes.

Ce travail montre donc que les données issues du séquençage de parents —données souvent peu, voire pas exploitées—, constituent une ressource majeure pour le recensement de porteurs de gènes KO. Cette approche a également 2 avantages par rapport à d'autres stratégies de recensement. Elle permet i) de détecter de manière fiable les KO par hétérozygotie composite, et ii) de comporter le critère de fertilité des individus séquencés, ce qui s'avère important pour interpréter les gènes impliqués dans les fonctions sexuelles. De manière inattendue, la rentabilité d'une cohorte de taille relativement modeste par rapport aux études précédentes illustre l'importance de recensements locaux. La généralisation en France du séquençage massif de type exome ou génome, notamment avec la mise en place du Plan France Médecine Génomique 2025, renforce l'intérêt d'un tel recensement.

Pièce jointe : assises2022.docx

x28490 : Caractérisation clinique et moléculaire du Syndrome Williams Beuren

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Rim Khelifi (1), Afef Jelloul (1), wafa Slimani (1), Manel Dardour (2), Naoufel Gaddour (3), Habib Kharrat (4), Hayet Mkaddem (4), Najla Soyeh (5), Mohamed Kamel Kharrat (6), Faouzi Maatouk (7), Sarra Jellati (8), Riadh Mlika (9), Najla Ben Salem (10), Afif Zouari (11), Ons Nouira (2), Essia Dhahbi (4), Houda Ajmi (12), Sahbi Ghanmi (13), Ines Hsairi (14), Farouk Bahri (4), Ons Souid (15), Hayet Ben Hamida (16), Ali Saad (17), Soumaya Mougou-Zerelli (17)

1. Laboratoire Cytogénétique, Biologie moléculaire et Biologie de la reproduction Humaines, CHU Farhat Hached , Sousse, Tunisie
2. Cabinet privé Pédiopsychiatre , Sousse , Sousse, Tunisie
3. Service Psychiatrie , Hôpital Universitaire Fattouma Bourguiba, Monastir , Tunisie
4. Service Pédiatrie, Hôpital Régional Ibn El Jazzar , Kairouan, Tunisie
5. Service Pédiatrie, CHU Farhat Hached Sousse, Sousse, Tunisie
6. Service Cardiologie, Hôpital Régional Ibn El Jazzar , Kairouan, Tunisie
7. Service Cardiologie, Hôpital Universitaire Fattouma Bourguiba, MONASTIR, Tunisie
8. Groupement de santé de base , Kassserine, Kasserine, Tunisie
9. Unité Régional de Réhabilitation , Nabeul, Nabeul, Tunisie
10. Cabinet privé Pédiatre, Sousse, Sousse, Tunisie
11. Cabinet privé Pédiatre, Mahdia, Mahdia, Tunisie
12. Service Pédiatrie, Hôpital Universitaire Sahloul, Sousse, Tunisie
13. Service Pédiatrie, Hôpital Universitaire Taher Sfar, Mahdia, Tunisie
14. Service Neuropédiatrie , CHU Hedi Chaker, Sfax, Tunisie
15. Service Psychiatrie , Hôpital Universitaire Fattouma Bourguiba, MONASTIR, Tunisie
16. Service de Réanimation et Médecine Néonatale , Centre de Néonatalogie et Maternité , MONASTIR, Tunisie
17. Laboratoire Cytogénétique, Biologie moléculaire et Biologie de la reproduction Humaines, CHU Farhat Hached Sousse, Sousse, Tunisie

Mots clefs : maladie génétique, micro-délétion ,ELN, malformation cardiaque, retard mental, autisme, LIMK1, GTF2I, CLIP2, HIP1

Résumé :

Le Syndrome Williams Beuren est une maladie génétique, due à une micro-délétion en 7q11.23. Cette anomalie associe une dysmorphie faciale, un retard mental, un profil comportemental et cognitif particulier caractérisé par une hyper sociabilité et une cardiopathie congénitale. Le phénotype cardiaque est lié à la délétion du gène de l'élastine *ELN*. En général sporadique mais des cas familiaux ont été observés.

Dans notre étude, nous avons colligé une cohorte de 35 patients qui se caractérisent par une hétérogénéité phénotypique. Les 2 signes majeurs observés sont : une malformation cardiaque dans 61% des cas et un retard mental avec une fréquence de 21%. 3 patients ont été explorés par CGH-array dont 2 présentant presque la même taille de délétion (1,4MB et 1,43MB).

Curieusement chez le 3^{ème} patient, outre la malformation cardiaque et le retard mental, des troubles du spectre autistique ont été notés contrastant avec le profil comportemental généralement observé chez les patients WB où un bon contact sociocognitif est noté. Dans ce dernier cas une délétion de taille d'environ 3 MB a été objectivée.

En effet, plus la région délétée est importante plus le patient est susceptible de développer des signes qui ne font pas partie du tableau clinique typique. Dans les 2 premiers cas les manifestations cliniques sont expliquées par la délétion du gène *ELN* et des gènes contigus : *LIMK1*, *GTF2I* et *CLIP2* qui codent pour des protéines exprimées dans le cerveau et impliquées dans le profil neurologique du Syndrome. Quant à l'autisme des gènes situés en amont de la région 7q11.2 tel que le gène *HIP1*, qui code pour une protéine exprimée au niveau du système nerveux central, peuvent être à l'origine. De ce fait, l'exploration pangénomique est indispensable afin de déterminer la taille de la région, les gènes altérés ainsi que l'existence d'autres remaniements cryptiques en dehors de la région délétée.

Pièce jointe : Abstract Assises Khelifi Rim (2).docx

x28491 : Investigations post-mortem dans les cas de mort subite du nourrisson : stratégie mise en place au CHU de Strasbourg

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Audrey Schalk (1), Elise Schaefer (2), Nadège Calmels (1), Bénédicte Gerard (1), Amélie Piton (1), Jean Muller (1, 3), Christine Keyser (4), Pascal Kintz (4), Adeline Blanchot (4), Jean Sébastien Raul (4), Audrey Farrugia (4, 5)

1. Laboratoires de Diagnostic Génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, CRBS, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Laboratoire de Génétique Médicale U1112, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, CRBS, Faculté de Médecine FMTS, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Institut de Médecine Légale, Faculté de Médecine FMTS, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
5. Unité de recherche INSERM U1119 Biopathologie de la Myéline, Neuroprotection et Stratégies Thérapeutiques, Faculté de Médecine FMTS, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : mort subite du nourrisson, génétique, médecine légale, multidisciplinarité

Résumé :

La mort subite du nourrisson (MSN), largement connue du grand public, correspond à la survenue brutale et inattendue d'un décès chez un nourrisson (0-2 ans) demeurant inexpliqué au terme des examens complémentaires recommandés par la Haute Autorité de Santé (explorations biologiques, toxicologiques, radiologiques et autopsiques).

Depuis 2008, nous avons mis en place pour les cas de MSN autopsiés à l'Institut Médico-Légal de Strasbourg un recueil prospectif de prélèvements en vue d'analyses génétiques. Entre 2008 et 2020, 23 MSN ont été incluses dans la cohorte et ont bénéficié de manière rétrospective d'un séquençage haut débit ciblé sur 181 gènes responsables de cardiomyopathies, canalopathies et d'épilepsie à partir de prélèvements post-mortem. Cette approche a été complétée par le séquençage de l'exome entier en solo lorsque le panel n'a pas mis en évidence de variant pathogène ou probablement pathogène.

L'étude des circonstances du décès au sein de la cohorte nous a permis d'observer que les décès survenaient majoritairement pendant la journée (69,5%) et plus spécifiquement durant le sommeil (95,5%). Les critères définis comme facteurs de risque de mort subite du nourrisson ont été collectés et nous retrouvons chez 35% des cas la présence d'1 facteur de risque, chez 26% des nourrissons 2 facteurs de risque et pour 26% 3 facteurs de risque ou plus.

La moitié de la cohorte a bénéficié du séquençage du panel de gènes seul et l'autre moitié d'une étude du panel de gènes puis une analyse de l'exome. Nous avons mis en évidence pour un patient un variant de classe 5 dans le gène *BRPF1* pouvant expliquer le trouble neurodéveloppemental identifié à posteriori, sans pour autant pouvoir affirmer son implication dans le décès du patient. Pour 8 patients les analyses n'ont pas identifié de variant pathogène ou probablement pathogène (35%). Nous avons identifié chez 60% des patients un ou plusieurs variants de signification incertaine (classe 3) principalement en raison de l'absence de prélèvements parentaux permettant la ségrégation des variants et du phénotype peu spécifique de la MSN.

Ce constat nous a incité à mettre en place au CHU de Strasbourg un groupe de travail multidisciplinaire regroupant les médecins urgentistes, les réanimateurs pédiatriques, les légistes, les biologistes, les généticiens, les psychologues, les histologistes. La création de ce réseau a pour objectif de sensibiliser chacun des acteurs clés jouant un rôle dans la prise en charge de la MSN

afin de recueillir un maximum d'information concernant l'enfant et son environnement (meilleure caractérisation du phénotype), de réaliser des prélèvements de qualité (quantité suffisante, mode de stockage adapté) et de réaliser des analyses génétiques de type exome en trio pour faciliter l'interprétation des variants.

Pièce jointe : abstract_MSN_Assises 2022_F.docx

x28492 : Mosaïcisme 45,X/46,X,idic(Yp) : étude clinique et génétique de dix patients

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Dhekra Ismail (1, 2), Lilia Kraoua (1, 2), Imen Chelly (3, 2), Rym Meddeb (1, 2), Hana Fredj (1, 2), Faouzi Maazoul (1), Abderrazek Bouzouita (4), Leila Essadem (5), Madiha Trabelsi (1, 2), Ridha Mrad (1, 2)

1. Service des Maladies Congénitales et Hérititaires, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Humaine (LR99ES10), Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie
3. Service de Pédiatrie, Hôpital Universitaire Habib Bougatfa, Bizerte, Tunisie
4. Service d'Urologie, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie
5. Service de Pédiatrie, Urgences et Consultations Externes, Hôpital d'Enfants Béchir Hamza de Tunis, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Turner, troubles du développement sexuel, azoospermie, mosaïcisme, isochromosome Y

Résumé :

Introduction

Les isodicentriques du bras court du chromosome Y [idic(Yp)] font partie des anomalies de structure les plus fréquentes du chromosome Y. Les chromosomes Y isodicentriques sont très instables au cours des divisions cellulaires et se présentent souvent en mosaïque avec une population 45,X à des degrés variables. Le spectre clinique de cette anomalie cytogénétique est assez large allant des hommes d'apparence normale infertiles aux femmes atteintes du syndrome de Turner, en passant par des phénotypes intermédiaires de troubles du développement sexuel (DSD).

Objectifs

Nous rapportons l'étude clinique et génétique de dix patients diagnostiqués avec un idic(Yp) en mosaïque.

Matériel et méthodes

Un examen clinique, un caryotype en bande R sur lymphocytes sanguins périphériques et une analyse par hybridation *in situ* fluorescente (FISH) ont été réalisés chez dix patients adressés au Service des Maladies Congénitales et Hérititaires de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis entre 2010 et 2021 pour retard statural, infertilité ou DSD. Le locus *SRY* a été étudié chez huit patients et une étude moléculaire de la région *AZF* a été réalisée chez deux patients.

Résultats

Une mosaïque idic(Yp) a été retrouvée chez tous les patients. Le ratio 45,X/46,X, idic(Yp) variait entre 0,06 et 6. La moitié des patients avaient des cellules 45,X comme lignée cellulaire principale, deux d'entre eux avaient un phénotype féminin avec des stigmates turnériens, un patient avait un phénotype masculin avec azoospermie et deux patients avaient un trouble du développement sexuel. Dans la seconde moitié, la lignée cellulaire prédominante était

46,X,idic(Yp) retrouvée chez deux patients ayant un phénotype masculin et une azoospermie, deux patients ayant un trouble du développement sexuel et une patiente ayant un phénotype féminin avec retard statural. Le chromosome Y remanié était dicentrique avec point de cassure en Yq11.2 et comportant deux copies du locus *SRY* chez les huit patients étudiés par FISH. Une microdélétion *AZF* a été identifiée chez un patient sur les deux cas étudiés.

Conclusions

Le phénotype de nos patients porteurs d'un idic(Yp) était très variable. D'après la littérature, le sexe phénotypique dépendrait principalement de la proportion de la population 45,X dans la mosaïque cellulaire; toutefois cette corrélation génotype-phénotype n'a pas été toujours établie chez nos patients.

Pièce jointe : Abstract idic(Yp) assises 2022 final.docx

x28494 : Les techniques de cytogénétique classique gardent-elles encore de la place dans l'exploration des déficiences intellectuelles syndromiques ?

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Fatma Maazoun (1, 2), Imene Boujelbene (1, 2), Yosra Lajmi (3), Med Ali Bouhlel (1, 2), Manel Guirat (1, 2), Malek Bouassida (1, 2), Nourhène Gharbi (1, 2), Fatma Kammoun (4), Chahnez Triki (4), Aziza Lebbar (3), Jean-Michel Dupont (3), Hassen kamoun (1, 2), Fatma Abdelhedi (1, 2)

1. Service de génétique médicale, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine, Faculté de Médecine, Sfax, Tunisie
3. Laboratoire de cytogénétique constitutionnelle pré et postnatale, Hôpital Cochin, Paris, France
4. Service de neuropédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Mots clefs : ACPA, caryotype, FISH, syndrome de Miller Dieker, PAFAH1B1, inversion péricentrique du chromosome 17

Résumé :

De nos jours, l'ACPA a supplanté le caryotype pour l'étude globale du génome et a révolutionné nos approches diagnostiques pour les patients ayant une dysmorphie faciale ou des troubles neurodéveloppementaux. Cependant cette technique présente des limites incluant la détection des faibles mosaïques et des réarrangements chromosomiques équilibrés.

Nous rapportons le cas d'un enfant adressé à l'âge de sept mois au service de Génétique Médicale de Sfax pour un syndrome polymalformatif. Les données cliniques incluant les traits dysmorphiques caractéristiques, la microcéphalie, l'hypotonie avec des difficultés nutritionnelles et les spasmes en flexion, nous ont fait évoquer le syndrome de Miller-Dieker (OMIM #247200). Les examens paracliniques mettant en évidence une hypsarythmie à l'EEG et une lissencéphalie de type 1 à l'IRM cérébrale viennent supporter notre suspicion clinique.

Le caryotype sanguin a objectivé une inversion péricentrique du chromosome 17. L'analyse par FISH, en utilisant la sonde spécifique du locus *PAFAH1B1*, a montré la présence de deux signaux localisés de part et d'autre du centromère du chromosome 17 remanié (**46,XY,inv(17)(p13.3q23).ish inv(17)(p13)(PAFAH1B1+)(q23)(PAFAH1B1+)**). Ces résultats étaient en faveur d'une interruption ou d'une duplication du gène *PAFAH1B1*. Pour mieux caractériser ce réarrangement, une ACPA a été réalisée. Cette dernière n'a pas mis en évidence de duplication au niveau de la région 17p13, ni d'autres CNV pathogènes qui pourraient être impliqués dans le phénotype de ce patient. Il s'agit ainsi d'une inversion péricentrique du chromosome 17 sans aucune variation de nombre de copies. De ce fait, l'interruption du gène *PAFAH1B1* serait responsable d'une lissencéphalie isolée par haploinsuffisance. Toutefois, notre patient n'avait pas une lissencéphalie isolée, et la présence de la dysmorphie faciale serait liée à un défaut d'expression d'autres gènes dans la région 17p13. Le phénotype observé serait ainsi lié soit à un effet de position soit à une anomalie génique nécessitant le recours aux techniques de biologie moléculaire.

A travers cette observation, nous soulignons que le caryotype garde toute sa place dans la caractérisation de certaines anomalies chromosomiques notamment celles qui sont équilibrées. Les techniques de cytogénétique moléculaire restent toutefois indispensables pour une meilleure caractérisation de ces remaniements, permettant d'établir des corrélations génotype-phénotype et de donner un conseil génétique adéquat.

x28497 : Aspects psychologiques en oncogénétique pédiatrique : résultats de l'étude qualitative (GeneinfoKid)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marion Droin-Mollard (1), Sandrine De Montgolfier (2, 3), Lucile Hervouet (2), Anne-Paule GIMENEZ-ROQUEPLO (4, 5), Arnaud Petit (6), Franck Bourdeaut (7, 8), Julia Sophie (9, 10), Emmanuelle Rial-Sebbag (11), Isabelle Coupié (12, 13), Fatoumata Simaga (14), Laurence Brugières (15), Léa Guerrini-Rousseau (15), Béatrice Claret (15), Hélène Cave (16, 17), Marion Strullu (18), Khadija Lahlou-Laforêt (1, 19)

1. UF de Psychologie Clinique et Psychiatrie de Liaison et d'Urgences, DMU Psychiatrie et Addictologie de l'adulte, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, F-75015 Paris, France, Paris, France
2. IRIS Institut de recherche interdisciplinaire sur les enjeux sociaux (UMR 8156 CNRS- 997 INSERM-EHESS-UPSN), Campus Condorcet, Aubervilliers, Paris, France
3. INSPE, Université Paris-Est Créteil, Paris, France
4. Consultation multidisciplinaire d'oncogénétique ; Service de Génétique , Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou ; Université Paris Descartes, Paris, France
5. Université de Paris, PARCC INSERM, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou ; Université Paris Descartes, Paris, France
6. Service d'onco-hématologie, Hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France
7. SIREDO Pediatric oncology Center, Laboratory of translational research in Pediatric Oncology, INSERM-U830, Paris, France
8. Service d'oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France
9. Service de Génétique médicale, Hôpital Purpan, Toulouse, France
10. UMR1027 INSERM, Université de Toulouse et CHU de Toulouse, Paris, France
11. UMR 1027 INSERM, Université de Toulouse et Université de Toulouse 3-Paul Sabatier, Toulouse, France
12. Service de génétique médicale et oncogénétique, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
13. INSERM 896, CRCM Val d'Aurelle, Montpellier, France
14. Service d'oncogénétique, Institut Curie, Paris, France
15. Département de Cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Gustave Roussy Hôpital Universitaire, Villejuif, France
16. AP-HP, Département de Génétique, Hôpital Robert Debré, Paris, France
17. UMR 1131, INSERM, Paris, France
18. Service d'hémo-immunologie pédiatrique, AP-HP, Hôpital Robert Debré, Paris, France
19. Consultation multidisciplinaire d'oncogénétique des cancers rares, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, F-75015 Paris, France, Paris, France

Mots clefs : oncogénétique pédiatrique, génomique, données incidentes, impact psychologique, SHS

Résumé :

Le développement du diagnostic de prédispositions génétiques chez l'enfant et le jeune adulte atteints de cancers soulève des questions éthiques, légales et psychologiques. L'utilisation des techniques de séquençage de nouvelle génération pour l'analyse de grands panels de gènes et les analyses de génome dans le champ de l'oncogénétique pédiatrique nécessite de définir un cadre tenant compte de l'éventualité de nouvelles situations telles que la découverte de données incidentes. GeneinfoKid est une étude nationale financée par l'InCa (Projet INCa-SHS N°2018-127), dont l'un des 3 axes s'intéresse à l'impact psychologique des tests génétiques.

Le volet psychologique de l'étude a pour objectif de décrire les déterminants psychologiques mis en jeu lors de la réalisation d'un test génétique et après l'annonce du résultat. Ce volet comporte une partie qualitative et une partie quantitative. Nous présentons les premiers résultats de l'analyse qualitative.

Méthodes: 48 interviews semi-structurées ont été réalisées par une psychologue auprès de 24 enfants âgés en moyenne de 13,8 ans et de 24 parents dans les hôpitaux prenant en charge les enfants atteints de cancers : Gustave Roussy, Curie, Robert Debré et Trousseau. Quatorze enfants et 13 parents ont été interviewés avant le test génétique, 10 enfants et 11 parents après l'annonce du résultat génétique. Les entretiens ont été intégralement retranscrits et codés selon une analyse thématique à l'aide du logiciel MAXQDA.

Résultats: Avant le test, l'analyse qualitative a permis l'émergence des thèmes principaux suivants : les conséquences psychiques liées au contexte médical sur la compréhension des informations délivrées lors de la proposition de test génétique, les attentes et les craintes vis-à-vis du test génétique, l'antagonisme des temporalités entre la question génétique et le cancer, la place de l'enfant dans la consultation de génétique et les différentes attitudes vis-à-vis des données incidentes. Ces thèmes sont communs aux parents et aux enfants, en dehors de la question des données incidentes qui n'est pas évoquée par les enfants. Après l'annonce du résultat génétique, les principaux thèmes abordés sont les émotions ressenties, les conséquences perçues du résultat génétique, ainsi que des propositions sur l'organisation du test génétique au sein du parcours oncologique.

Ces résultats permettent de mieux apprécier les enjeux des analyses génomiques chez l'enfant atteint de cancer et ses parents, notamment en terme de temporalité psychique. L'analyse quantitative permettra de compléter ces résultats, et de les confronter aux résultats des volets éthiques et juridiques de l'étude, dans le but de définir un cadre spécifique à la pratique des tests génomiques chez l'enfant atteint de cancer.

x28498 : Une nouvelle mutation nonsense du gène TSC2 impliquée dans la sclérose tubéreuse de Bourneville**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Wafaa Bouzroud (1), Yousra Ibenbrahim (1), Sarah Berrada (1), Amal Tazzite (2), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratoire de la Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

2. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

Mots clefs : Sclérose tubéreuse, TSC2, séquençage à haut débit d'exome**Résumé :**

La Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie congénitale rare. Elle est caractérisée par des hamartomes bénins au niveau de plusieurs organes (la peau, le cerveau, les reins, le cœur et les poumons). C'est une maladie à transmission autosomique dominante due à des mutations au niveau des gènes *TSC1* et *TSC2*. Cependant, le phénotype le plus sévère a été associé aux mutations du gène *TSC2*. Nous rapportons un cas de STB présentant un nouveau variant au niveau du gène *TSC2*.

La patiente est âgée de 2 ans et 6 mois, benjamine d'une fratrie de deux, issue d'un mariage non consanguin. A la naissance, elle présentait une hypotonie néonatale, puis suivie pour une épilepsie, un retard psychomoteur, une déficience intellectuelle et des otites à répétition. A l'examen clinique, une dolichocéphalie, une taille supérieure à la moyenne (+2DS), une légère dysmorphie faciale, et des taches achromiques diffuses au niveau du thorax et de l'abdomen ont été observés. Le frère aîné présente des malformations osseuses isolées au niveau des quatre membres. De plus, plusieurs cousins paternels présentent une symptomatologie variée, différente de l'un à l'autre, faite d'épilepsie, de retard de langage, de surdité partielle, de malformation rénale congénitale et de déficience intellectuelle chez un cousin paternel de 2^{ème} degré. La TDM cérébrale de la patiente montre des plages d'hypodensité cortico-sous-corticale et des nodules sous-épendymaires.

Le séquençage haut débit de l'exome de la patiente a décelé un variant non-sens du gène *TSC2* : NM_000548.3 : c.965C > A p.(ser322*) présent à l'état hétérozygote. Ce variant est classé comme probablement pathogène selon les recommandations de CENTOGENE et l'ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). La recherche de ce variant n'a pas été réalisée chez les parents par faute de moyens.

Le gène *TSC2* est situé au niveau de la région 16p13.3. Il est formé de 42 exons codant pour la tubérine qui forme avec l'hamartine (produit du gène *TSC1*) un complexe d'activation de la GTPase impliquée dans la voie de signalisation mTOR qui joue un rôle primordial dans la régulation de la synthèse des protéines et la suppression des tumeurs. La mutation non-sens c.965C > A p.(ser322*) induit l'apparition d'un codon stop prématuré responsable de la formation d'une protéine tronquée au niveau de la partie N-terminale essentielle à sa fonction ce qui suggère probablement son caractère pathogène.

L'identification de cette nouvelle mutation a permis de confirmer le diagnostic clinique de la STB et de mener un conseil génétique adéquat.

x28502 : Identification d'un nouveau variant faux-sens du modulateur épigénétique KMT2A impliqué dans une déficience intellectuelle syndromique**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Wafaa Bouzroud (1), Yousra Ibenbrahim (1), Amal Tazzite (2), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratoire de la Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

2. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

Mots clefs : KMT2A, déficience intellectuelle, séquençage à haut débit d'exome, épigénétique.**Résumé :**

La déficience intellectuelle (DI) est un trouble neurodéveloppemental dû à des perturbations chroniques, structurelles et fonctionnelles du système neuronal, sa prévalence est de 1 à 3% de la population mondiale. Les modifications des mécanismes épigénétiques peuvent induire des altérations de l'expression des gènes impliqués dans le développement neuronal et la plasticité synaptique. Ses intervenants sont des modulateurs de la structure de la chromatine, des modificateurs d'histones et des protéines liées à l'ADN méthylé. Nous rapportons un cas d'un enfant suivi pour DI syndromique, chez qui une mutation nouvellement décrite d'un gène modificateur d'histone *KMT2A* a été identifiée.

Il s'agit d'un garçon âgé de 6 ans, fils unique d'un couple non apparenté. Cliniquement, il présente une dysmorphie faciale associée à un déficit intellectuel avec un retard du développement psychomoteur et statural, une constipation chronique et une ectopie testiculaire bilatérale. Dans ses antécédents familiaux, aucun cas similaire n'a été rapporté. Par ailleurs, un avortement a été rapporté à 12 SA chez la mère. L'électroencéphalogramme a objectivé un tracé ralenti avec une asymétrie droite et l'IRM cérébrale a décelé quelques hypersignaux de la substance blanche aspécifiques. Le caryotype constitutionnel standard était normal (46, XY). En revanche, le séquençage à haut débit d'exome a montré un nouveau variant faux-sens hétérozygote du gène *KMT2A* de signification indéterminée, c.10595C > T p.(Ser3532Leu), confirmé par le séquençage de Sanger. Un séquençage du gène *KMT2A* chez les parents a été demandé afin de pouvoir établir un conseil génétique précis.

Le gène *KMT2A*, situé dans la région chromosomique 11q23.3, code pour un coactivateur transcriptionnel : la lysine méthyltransférase 2A qui joue un rôle dans le développement précoce et dans l'hématopoïèse. Ce coactivateur est une protéine liée à l'ADN qui méthyle l'histone H3 lysine 4 (H3K4), par conséquent, régule l'expression des gènes cibles notamment les familles des gènes *Hox* et *Wnt*. L'altération de ces derniers peut affecter une variété de systèmes tels que la morphologie faciale ainsi que le développement squelettique et neuronal. Par ailleurs, les mutations pathogènes du *KMT2A* ont été associées avec le syndrome de Wiedemann-Steiner de transmission autosomique dominante, qui donne une symptomatologie partiellement concordante avec le profil clinique du patient. Cette mutation faux-sens est pathogène selon l'analyse in silico réalisée par les programmes SIFT et Mutation taster. Cependant, des investigations moléculaires et biochimiques plus approfondies devront être poursuivies afin de confirmer la corrélation génotype-phénotype.

Compte tenu de la prévalence et du lourd coût médico-social de la DI, l'étude de ses modulateurs épigénétiques est désormais indispensable pour appréhender la physiopathologie de leurs

mutations, et rechercher de nouvelles possibilités diagnostiques et thérapeutiques.

Pièce jointe : abstract Wafaa Bouzroud KMT2A.docx

x28505 : Description de deux nouveaux variants pathogènes du gène *TTN* chez une patiente marocaine atteinte de la dystrophie musculaire des ceintures de type 2J

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Fatima Zahra Outtaleb (1), Amal Tazzite (2), Bouchaïb Gazzaz (2, 3), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

2. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

3. Institut d'Analyses Génétiques, Gendarmerie Royale, Rabat, Maroc

Mots clefs : Dystrophie musculaire des ceintures de type 2J, titinopathies, gène *TTN*.

Résumé :

Les dystrophies musculaires des ceintures constituent un groupe hétérogène de maladies, aussi bien sur le plan clinique que génétique. Parmi ces pathologies, il y a la titinopathie de phénotype récessif proximal, ou dystrophie musculaire des ceintures de type 2J, dont la prévalence n'est pas connue. L'objectif de rapporter ce cas est de décrire les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives de cette maladie rare.

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 29 ans, sans notion de consanguinité, qui présentait un tableau de dystrophie musculaire des ceintures évoluant depuis l'âge de 13 ans, d'aggravation progressive, compliquée d'une perte de la marche 10 ans après le début des symptômes. L'anamnèse retrouvait une symptomatologie similaire chez le frère, et un déficit musculaire des membres inférieurs chez le père, évoluant depuis l'âge de 30 ans. L'étude génétique a identifié une mutation hétérozygote composite du gène *TTN* : c.4261C > T et c.65672C > T, confirmant le diagnostic de titinopathie de phénotype récessif proximal de type 2J. Une recherche de ces mutations au niveau du gène *TTN* chez la famille a été demandée afin de confirmer la dystrophie musculaire tibiale chez le père et d'établir un conseil génétique adapté.

Les pathologies dues à des variants pathogènes du gène *TTN* codant la titine, ou titinopathies, représentent un groupe important et très hétérogène de maladies musculaires. Parmi elles, il y a la dystrophie musculaire des ceintures de type 2J et la dystrophie musculaire tibiale. Par ailleurs, le gène *TTN* est considéré comme le principal gène impliqué dans les cardiomyopathies dilatées, avec une prévalence de 17 %. La physiopathologie de ces myopathies reste encore un mystère. D'où l'intérêt de documenter les titinopathies, afin d'améliorer leur diagnostic et permettre une meilleure corrélation phénotype-génotype des variants du gène *TTN*.

x28506 : Non-replicability for association between over-representation of non-amyloidogenic mutations in transthyretin gene and histologically proven small fiber neuropathy.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Céline Konecki (1), Kenneth Chappell (1), Lucie Augey (1), Guillemette Beaudonnet (2), Cécile Cauquil (2), Dalia Dimitri-Boulos (2), Adeline Not (1), Jérôme Bouligand (1), Vianney Poinignon (1), David Adams (2), Andoni Echaniz-Laguna (2), Bruno Francou (1), Céline Labeyrie (2)

1. Génétique Pharmacogénétique et Hormonologie, Hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin Bicêtre, France

2. CRMR Neuropathies Amyloïdes Familiales et autres Neuropathies Périphériques Rares, INSERM U1195, Hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin Bicêtre, France

Mots clefs : TTR, Small Fiber, Neuropathy

Résumé :

Small fiber neuropathy (SFN) is a recently described neuropathy affecting only the unmyelinated and thin myelinated fibers of the peripheral nervous system, clinically responsible for neuropathic pain, and / or dysautonomia, and / or thermo-algesic hypoesthesia.

Etiologies of SFN are numerous, with high frequency of metabolic diseases (diabetes...), toxics (alcohol, chemotherapy...), auto-immune diseases (Gougerot-Sjogren syndrome, sarcoidosis...), and rare genetic disorders (Fabry disease, transthyretin, SCN9A/10A/11A mutations), but most cases remains idiopathic.

Transthyretin (TTR) mutations are classified amyloidogenic according to their ability to induce amyloid deposit and cause organ involvement which can be neuropathy, cardiomyopathy or others. Recently, Levine et al. (Muscle Nerve 57: 140-142, 2017) performed TTR sequencing in 47 cases of SFN with or without autonomic symptoms. They found 36% of non-amyloidogenic mutations in their population, with high frequencies of c.76G > A and c.337-18G > C variants compared to 5% in gnomAD population. These observations raise the questions of follow up and genetic counseling for carriers, along with eligibility to specific TTR-mutated treatments. A replication study was required to confirm these important results.

Methods:

In a monocentric retrospective cohort of patients with idiopathic SFN (defined by decreased *intraepidermal nerve fiber density* in ankle and/or thigh skin biopsies according to international guidelines) *with or without dysautonomia*, we have sequenced TTR and determined frequency of the two variants of interest c.76G > A and c.337-18G > C variants (VOI).

To avoid population bias, we also controlled frequency of the two VOI in the population sequenced in our center (incidental data: non neuropathic patients (NNP) in a multipathology sequencing panel).

We compared variants frequency between SFN (55 patients), NNP (377 patients) and Levine et al data (47 patients).

Results:

There was no statistical difference between NNP and GnomAD frequencies for the two VOI (c.76G > A and c.337-18G > C), thus NNP is a good control population to compare allelic frequencies.

We found no statistical differences in our SFN cohort for the two VOI with our NNP cohort and with GnomAD. Our data do not support association between the two non-amyloidogenic variants and development of SFN with or without autonomic symptoms in SFN patients, unlike what was observed by Levine et al.

Conclusion / Perspectives:

The two VOI remain in class III (ACMG) as variants of uncertain signification. Thus, genetic counselling and family screening are not recommended. As class III and non-amyloidogenic variants, TTR amyloidosis treatments are not recommended. The frequencies of these variants in patients with large fiber neuropathies should be explored in the future.

Pièce jointe : Abstract_TTRLevine_Assises_20211003_Final.pdf

x28508 : Altération fonctionnelle et de la neurotransmission cholinergique du système nerveux entérique chez la souris modèle du syndrome de Rett.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Emilie Borloz (1), Marie-Solenne Felix (1), Laurent Villard (1), Bruno Mazet (2), Jean-Christophe Roux (1)

1. Human Neurogenetics, MMG U1251, Marseille, France

2. , Aix Marseille Université, CNRS, CRN2M UMR 7286, CS80011 Bd Pierre Dramard, 13344, Marseille Cedex 15, France, Marseille, France

Mots clefs : Mecp2, Syndrome de Rett, Système nerveux entérique, Souris modèles**Résumé :**

Le syndrome de Rett (RTT) est une maladie génétique neuro-développementale décrite pour la première fois par Andreas Rett en 1966 et touchant quasi-exclusivement les femmes. La majorité (95%) des cas de RTT sont dus à un variant de novo pathogène du gène MECP2 localisé sur le bras long du chromosome X. Cette pathologie est caractérisée par une apparition progressive des symptômes entre 6 et 18 mois de vie et une régression neurologique rapide suivie d'une perte des acquis et l'apparition de stéréotypies manuelles.

Cependant, le système nerveux central n'est pas le seul organe affecté et de nombreux organes ou tissus périphériques sont atteints dans le RTT. Parmi les atteintes périphériques chez les patientes RTT on retrouve les troubles alimentaires et ces complications nutritionnelles peuvent être à l'origine d'une dénutrition. On remarque ainsi des problèmes gastro-intestinaux (GI), principalement des dysmotilités. La motilité est de première importance pour le fonctionnement du système digestif car des anomalies de l'avancée du bol alimentaire le long des intestins entraînent des déficits de l'absorption des nutriments. Le péristaltisme ne fait intervenir que l'innervation intrinsèque du tube digestif, le système nerveux entérique (SNE). Mecp2 est exprimée dans les neurones du SNE à différents niveaux du tube digestif. Le syndrome de Rett étant caractérisé par une altération du fonctionnement neuronal, les atteintes GI rapportées chez les patientes pourraient être en partie dues à un dysfonctionnement entérique. A ce jour, seulement une équipe a étudié les dysmotilités GI chez un modèle mâle Mecp2-KO, montrant qu'il reproduit par ailleurs les dysmotilités retrouvées chez les patientes RTT. Les résultats obtenus montrent que, chez les souris Mecp2-KO que non seulement la taille du tube digestif est réduite proportionnellement à la taille de la souris mais que l'intestin grêle dysfonctionne avec une diminution rapide de la réponse musculaire à la suite de sollicitations répétées du SNE par stimulation électrique. Les mêmes stimulations successives n'entraînent pourtant aucune modification de la réponse musculaire chez les souris WT. La pharmacologie nous a permis de déterminer que les réponses musculaires enregistrées et affectées sont principalement cholinergiques ce qui a entraîné une étude plus approfondie de la neurotransmission cholinergique. La quantité d'ACh présente dans le SNE des souris Mecp2-KO est largement diminuée (-47%) et nous avons montré que cette diminution serait liée à une activité réduite de son enzyme de synthèse. En conclusion, nous avons donc observé dans le SNE des souris Mecp2-KO une altération de la neurotransmission cholinergique qui pourrait être responsable du dysfonctionnement GI caractérisé par un ralentissement du transit. Ces résultats ouvrent la porte à une meilleure compréhension de ce problème récurrent qui touche 90% des patientes RTT et éventuellement apporter des solutions thérapeutiques.

x28509 : Pénétrance incomplète et phénotype clinique étendu dans une mutation Lorraine d'ATL1 (SPG3A), étude couplée à la TEP au 18-FDG

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Armand Hocquel (1), mathilde Renaud (2), Jean-marie Ravel (3), Antoine Verger (4), Céline Bonnet (3)

1. , , Nancy, France
2. Neurologie, CHRU Nancy, Nancy, France
3. Laboratoire de génétique médicale, CHRU Nancy, Nancy, France
4. Service de médecine nucléaire, CHRU Nancy, Nancy, France

Mots clefs : paraplégie spastique héréditaire, SPG3a, Hypométabolisme cérébelleux, syndrome dysexécutif, neuropathie des petites fibres

Résumé :

Introduction

La paraplégie spastique **SPG3A** liée à *ATL1*, fait partie du groupe hétérogène des paraplégies spastiques héréditaires. Elle représente **5 à 10% des formes autosomiques dominantes**. La forme clinique habituelle, décrite comme pure, correspond à une atteinte spastique progressive des membres inférieurs. La pénétrance de la maladie est élevée et il existe une sévérité clinique variable qui semble indépendante du génotype. De **rares phénotypes complexes avec neuropathies** ont été décrits, mais peu de données concernant l'imagerie métabolique ou encore la cognition de ces patients sont disponibles.

Objectif

L'objectif de notre étude était de rapporter les **données de suivi cliniques/paracliniques standardisées** dans **2 familles** lorraines porteuses de la **même mutation faux sens c.1483C > T** dans *ATL1*, et de mettre en évidence des différences phénotypiques nouvelles ou peu décrites notamment grâce à l'utilisation de la TEP au 18-FDG.

Méthode

Nous avons réalisé un suivi clinique et paraclinique comportant une **vidéo de la marche, une TEP 18-FDG, une IRM cérébrale et médullaire, un ENMG, un sudoscan®** et un **bilan neuropsychologique** (BNP) complet pour chaque patient. Des mesures de surfaces médullaires, cervicales et thoraciques ont été réalisées et comparées à des IRM médullaires de sujet contrôles d'âge similaire. Les TEP 18-FDG ont été analysées visuellement puis en semi-quantitatif via une cartographie statistique paramétrique (CSP) qui se basait sur des sujets sains appareillés sur l'âge.

Résultats

5 patients issus des 2 familles ont réalisé l'ensemble de ces examens. L'expressivité de leur maladie était très variable (SPRS 0-21). Ils ne présentaient **pas de syndrome cérébelleux moteur** ou de signes cliniques de neuropathies. On retrouvait un **hypométabolisme cérébelleux et temporal supérieur ou moyen** en analyse semi-quantitative chez tous les patients adultes et au niveau du **cortex pré frontal** chez 2 patients. Les BNP mettaient en évidence chez 2 patients un **syndrome dysexécutif**. Leurs moelles étaient significativement plus fines en cervical et thoracique que celles du groupe contrôle. Les sudoscan® montraient des **signes de neuropathie des petites fibres** chez 3 patients.

Discussion

Ces résultats montrent la complexité du phénotype lié à *ATL1* et une expressivité variable de la maladie. Nous rapportons pour la première fois un spectre clinique et paraclinique plus étendu avec des signes de **neuropathie des petites fibres**, la présence d' **hypométabolismes cérébelleux** et de **syndromes dysexécutifs**. Ces hypométabolismes cérébelleux et syndromes dysexécutifs posent la question d' **un éventuel syndrome cognitif et affectif du cervelet** chez ces patients et suggèrent l'implication de boucles cortico-cérébelleuses dans la pathogénèse de la maladie. La réalisation dans le futur de génomes entiers et de transcriptomes permettra peut-être de mieux comprendre ces différences phénotypiques malgré un même variant pathogène d'intérêt

Pièce jointe : résumé assises génétique.docx

x28510 : Ostéoporose infantile sévère : Variabilité phénotypique en lien avec le gène SGMS2

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sophie Monnot (1, 2), Céline Huber (2), Geneviève Baujat (3, 4), Caroline Michot (1, 4), Guillaume Couture (5), Coralie Haudry (6), Anne-Laure Tourre (1), Sophie Rondeau (1), Valerie Cormier-Daire (1, 4)

1. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France
2. UMR1163, Institut Imagine, Paris, France
3. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hopital Necker-Enfants Malades, paris, France
4. UMR1163, Institut Imagine, paris, France
5. Centre de Rhumatologie, CHU Purpan, Toulouse, France
6. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades, paris, France

Mots clefs : SGMS2, fragilité osseuse, ostéoporose

Résumé :

Les fragilités osseuses sont une cause fréquente de consultation de génétique. En l'absence d'étiologie évidente, une origine génétique peut être suspectée. Des anomalies radiographiques ou certains signes extra-squelettiques peuvent orienter vers une pathologie particulière. Une analyse moléculaire sur notre panel regroupant tous les gènes d'ostéogenèse imparfaite et les gènes impliqués dans des diagnostics différentiels comme l'ostéoporose est possible. Nous avons identifié 2 variants dans le gène *SGMS2* (OMIM 611574) codant pour la sphingomyelin synthase chez 3 patients non apparentés, atteints de fragilité osseuse.

Le premier patient est un homme de 32 ans ayant eu 11 fractures à partir de l'âge de 6 ans dont plusieurs tassements vertébraux. Il présente des lésions de sclérose type « calvarial doughnut » sur la radiographie du crâne. Il porte le variant pathogène c.148C > T p.Arg50* hétérozygote dans *SGMS2* (NM_001136257.2), survenu de novo.

La deuxième patiente est âgée de 18 ans et présente une dysplasie spondylométaphysaire avec un retard statural à -5DS, une scoliose, des déformations osseuses et des fractures. Elle est porteuse du variant pathogène c.185T > G p.Ile62Ser hétérozygote, survenu de novo.

Le troisième patient est âgé de 2 ans. Il a présenté des tassements vertébraux (T2, T5, T9, T12) à 20 mois et une fracture du sternum sans traumatisme évident avec un bilan phosphocalcique normal. Il est porteur du variant pathogène c.148C > T p.Arg50* hétérozygote, hérité de sa mère qui ne présente aucun signe clinique de fragilité osseuse.

Le gène *SGMS2* code pour la sphingomyeline synthase qui est exprimée dans l'os cortical, les vertèbres, les reins et le foie, et qui produit les sphingomyelines, composants de la couche externe de la membrane plasmique. A ce jour, 3 variants ont été identifiés dans 6 familles dont les 2 présents chez nos patients (M Pekkinen, 2019). Les patients porteurs du variant p.Arg50* sont décrits avec une ostéoporose ayant débuté dans l'enfance avec ou sans lésions de sclérose du crâne. Certains parents asymptomatiques sont porteurs du variant. Les patients porteurs de p.Ile62Ser or p.Met64Arg ont un phénotype plus sévère, avec des fractures néonatales, un retard statural et une dysplasie spondylométaphysaire. Le variant non-sens entraîne une activité enzymatique nulle alors que les deux faux-sens seraient responsables de la rétention des sphingomyelines dans le réticulum endoplasmique.

En conclusion, Nous avons mis en évidence 2 variants hétérozygotes pathogènes dans le gène *SGMS2*, chez trois patients avec des tableaux cliniques allant de forme pédiatrique sévère à des formes frustes de l'adulte voire totalement asymptomatiques. *SGMS2* est responsable d'un spectre phénotypique allant de l'otéoporose isolée à des dysplasies squelettiques sévères de transmission autosomique dominante avec pénétrance incomplète.

x28511 : La maladie de Krabbe: Description de deux nouvelles mutations pathogènes du gène GALC

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Fatima Zahra Outtaleb (1), Amal Tazzite (2), Bouchaïb Gazzaz (2, 3), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

2. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

3. Institut d'Analyses Génétiques, Gendarmerie Royale, Rabat, Maroc., Rabat, Maroc

Mots clefs : Maladie de Krabbe, leucodystrophie à cellules globoïdes, gène GALC

Résumé :

La maladie de Krabbe, ou leucodystrophie à cellules globoïdes, est une maladie génétique, de transmission autosomique récessive, due à des mutations du gène *GALC* (Galactosylceramidase) codant pour l'enzyme lysosomale galactocérébrosidase. La présentation clinique inclut une forme infantile, à début tardif et une forme adulte. Sa prévalence est estimée à 1/100 000, la forme infantile étant la plus commune. Les objectifs de cette observation sont de décrire les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives de cette maladie rare.

Il s'agit d'une patiente âgée de 5 ans, sans notion de consanguinité, avec un bon développement psychomoteur, et qui présentait depuis l'âge de 3 ans, une régression psychomotrice, compliquée d'une hypotonie généralisée et d'une perte de la parole et de la marche. Il n'y avait ni dysmorphie faciale ni organomégalie et elle était apyrétique. L'étude génétique a identifié une mutation hétérozygote composite du gène *GALC* : c.865G > C et c.195G > C, confirmant le diagnostic de leucodystrophie à cellules globoïdes. Les deux parents ont bénéficié d'un conseil génétique, pour expliquer le risque de récurrence et proposer un diagnostic prénatal pour les futures grossesses.

Pour les patients avec une forme à début tardif entre 1 et 8 ans, comme le cas rapporté dans cette observation, les symptômes incluent initialement une irritabilité et des difficultés d'alimentation. Ensuite, des épisodes hypertoniques avec des crises myocloniques surviennent, associées à une régression du développement. Au cours du dernier stade, une hypotonie, une cécité et une surdité apparaissent. Le diagnostic peut être établi à partir de tests enzymatiques révélant une déficience de la galactocérébrosidase, ou par l'analyse du gène *GALC* qui confirme le diagnostic. La maladie est généralement fatale deux à sept ans après le début des symptômes. Pour les patients ayant une forme infantile présymptomatique et une forme tardive légère, le traitement est limité à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques, ce qui ralentit la progression de la maladie. Ceci explique l'intérêt du conseil génétique en vue de réaliser un diagnostic présymptomatique des apparentés à risque, et aussi l'intérêt de documenter les cas de cette maladie rare pour une meilleure corrélation phénotype-génotype des variants pathogènes du gène *GALC*.

**x28512 : A new pathogenic variant in WRN gene identified by Next Generation Sequencing (NGS) in a Moroccan patient with
Werner syndrome**

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Fatima Zahra Outtaleb (1), Amal Tazzite (2), Bouchaïb Gazzaz (2, 3), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratory of Medical Genetics, Ibn Rochd University Hospital, Casablanca, Morocco, casablanca, Maroc
2. Cellular and Molecular Pathology Laboratory, Faculty of Medicine and Pharmacy of Casablanca, Hassan II University, Casablanca, Morocco, Casablanca, Maroc
3. Genetics Analysis Institute, Royal Gendarmerie, Rabat, Morocco, Rabat, Maroc

Mots clefs : Werner syndrome, adult progeria, WRN gene

Résumé :

Werner syndrome is a rare hereditary disease, due to pathogenic variants in the *WRN* gene (Werner syndrome gene). It is characterized by a premature appearance of aging and other pathologies associated with aging. The aim of the present case report is to describe the clinical, paraclinical and evolutive characteristics of this rare disease.

We report the case of a 53-year-old patient with a history of dyslipidemia, ischemic heart disease, hypothyroidism, bilateral cataract at age of 20-year-old, and no notion of similar cases in the family. The patient also had a history of lack of growth since puberty, premature graying, thinning of hair, and a squeaky voice. The clinical examination found a "bird-like" face, sclerodermatous skin changes, and a single non-healing ulcer of the heel. The genetic analysis of the *WRN* genes revealed a homozygous missense variant : **c.724G>A**, confirming the clinical diagnosis of Werner syndrome. Genetic counseling was provided and targeted variant testing was indicated for family members.

Werner syndrome is a genetic disease, characterized by an autosomal recessive transmission. Its prevalence is estimated at 1/380 000 to 1/1 000 000. It is caused by mutations of the *WRN* gene, also called *RECQL2* or *REQ3*, located in 8q12. This gene encodes a protein, that is a member of the RecQ-family helicases, involved in the maintenance of chromosomal integrity during DNA replication, repair and recombination.

This case report describes a new pathogenic variant of *WRN* gene identified in a patient with a clinical phenotype of Werner syndrome. The diagnosis of this disease, also known as adult progeria, is important in order to provide appropriate genetic counseling, to manage and prevent complications such as neoplasms and atherosclerosis.

x28515 : First characterization of the LTBP3 gene in two Hypoplastic amelogenesis imperfecta affected Moroccan families

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Falah Nouara (1), Ghita Amalou (2)

1. Génomique et génétique humaine, Faculté de médecine dentaire de Casablanca/ institut pasteur du Maroc, Casablanca, Maroc

2. Génomique et génétique humaine, Institut pasteur du Maroc, Casablanca, Maroc

Mots clefs : Hypoplastic amelogenesis imperfecta, brachyolmia, DASS, LTBP3, whole exome sequencing.

Résumé :

Hypoplastic amelogenesis imperfecta (HAI) is a clinically and genetically heterogeneous group of dental disorders. HAI is a pathology that affects the quantity of enamel; this is the most common form of amelogenesis imperfecta (60-73%). It can be isolated or associated with other pathologies such as nephrocalcinosis or present in syndromes such as Dental Anomalies Short Stature (DASS).

One of the causes of the association between HAI and brachyolmia is the mutation in the LTBP3 gene. This protein is involved in the regulation of the secretion, absorption and activation of TGF-beta. Overexpression of TGF-beta1 in teeth results in ameloblast detachment and enamel defects. Latent TGF-beta 1, 2 and 3 form a large complex with LTBP3

In this study, we report two consanguineous Moroccan families had the hypoplastic amelogenesis imperfecta (HAI) and brachyolmia, with difference in the severity. The whole exome sequencing and Sanger revealed two novel homozygous mutations in the LTBP3 gene.

In the first family, the two siblings had a homozygous deletion c.2495delT (p.Phe832SerfsTer36). The proband of the second family had homozygous missense c.3716G > A (p.Cys1239Tyr). This report allows to study for the first time the LTBP3 variant in a Moroccan population.

x28516 : Share-4Kids : vers un entrepôt national de données multi-omiques en cancérologie pédiatrique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marie Castets (1), Clara Savary (1), Laura Broutier (1), consortium React-4Kids (1)

1. Mort cellulaire et cancers pédiatriques, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : oncologie, multi-omiques, génétique, partage de données, entrepôt de données, bio-analyse, bio-informatique

Résumé :

Background and Aims

Future advances in pediatric oncology will undoubtedly depend on our understanding of signaling pathways altered in cancer. This can only be achieved by analyzing pediatric cancer molecular signatures provided by the recent “omics” revolution. The scarcity of pediatric cancer patients advocates for improving access to these rare molecular data. Large-scale databases have already been established but mainly focused on clinical and genetic data from patients with pediatric tumors. Here, we present the national Share-4Kids platform that provides large multi-omics and clinical data from children affected with cancer. This initiative contributes to the data sharing movement, essential to promote research and new discoveries in pediatric oncology.

Methods

The Share-4Kids platform will enable researchers and clinicians to access multi-omics data from pediatric tumor samples and patient-derived xenograft models through a common web portal and storage system. This includes exome, transcriptome, proteome and methylome profiling. This transversal patient/model database will be open to a wide range of users and managed through shared governance by the React-4Kids network. The online platform will comprise ready-to-use tools to foster simple and advanced analyses of multi-omics data.

Results

A total of 200 patients with pediatric cancer, including 50 patients with paired diagnosis-relapse samples, and 30 patient-derived xenograft models have been selected for multi-omics sequencing. This comprises patients affected with rhabdomyosarcoma (n = 60), glioma (n = 30), medulloblastoma (n = 30), acute lymphoblastic leukemia (n = 30), osteosarcoma (n = 25) and atypical teratoid rhabdoid tumors (n = 25).

Conclusions

The Share-4Kids platform will improve accessibility of multiple omics data to the scientific community to accelerate research on childhood cancers. Furthermore, our project will support the pertinence of an integrative multi-omics approach to address a major challenge in pediatric oncology, namely treatment resistance.

x28517 : Premières mutations homozygotes de SFTPB associées à des formes viables à l'âge adulte de fibrose pulmonaire

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Tifenn Desroziers (1), Grégoire Prévot (2), Aurore Coulomb (3), Valérie Nau (4), Philippe Duquesnoy (1), Mélanie Héry (1), Serge Amselem (4, 1), Marie Legendre (4, 1), Nadia Nathan (1, 5)

1. Maladies génétiques d'expression pédiatrique, Inserm UMR_S933 Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
2. Service de pneumologie, CHU Toulouse, Toulouse, France
3. Service d'anatomie et cytologie pathologique, APHP-Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau , Paris, France
4. UF de Génétique moléculaire, APHP-Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau , Paris, France
5. Service de pneumologie pédiatrique et Centre de référence des maladies respiratoires rares RespiRare , APHP-Sorbonne Université, Hôpital Armand Trousseau , Paris, France

Mots clefs : Surfactant, Pneumopathie interstitielle, Fibrose pulmonaire, Epissage

Résumé :

Introduction :

Le déficit en protéine B du surfactant B (SP-B, récessif) est associé à des formes fatales de détresse respiratoire néonatale avec pneumopathie interstitielle diffuse (PID). Très peu de cas de survie au cours de l'enfance ont été décrits. Nous rapportons ici deux patients adultes apparentés atteints de fibrose pulmonaire liée à une mutation homozygote hypomorphe de *SFTPB* (NM_000542.5). Cette étude avait pour but d'étudier la pathogénicité de la mutation silencieuse c.582G > A de *SFTPB*.

Matériel et méthodes :

La pathogénicité de la mutation c.582G > A a été étudiée *in silico*, puis par étude de transcrits (RT-PCR, Sanger) après transfection d'un plasmide contenant les exons 4 à 6 dans des cellules A549. Une mutation abolissant totalement le site d'épissage a été utilisée comme contrôle (c.582+1G > T). Parallèlement, des études en immunohistochimie utilisant un Ac anti SP-B (HPA062148, Sigma) ont été réalisées sur des biopsies pulmonaires d'un des patients, et comparées à des tissus témoins (sain et nouveau-né avec mutation fatale de *SFTPB*).

Résultats :

La mutation c.582G > A concerne le dernier nucléotide de l'exon 5 et entraîne un affaiblissement du site donneur d'épissage de l'intron 5 (MaxEntScan score 5.85 versus 10.07 pour la séquence usuelle).

L'études des transcrits a montré que la mutation pouvait induire un saut d'exon 5 (en phase) ou une rétention partielle de l'intron 5 induisant un décalage de cadre de lecture avec création d'un codon stop prématuré dans l'exon 6. Ces mêmes transcrits ont été mis en évidence pour l'abolition complète du site donneur. En outre, pour la mutation c.582G > A, une faible quantité de transcrit normal a été mise en évidence.

L'analyse tissulaire (coloration Hématoxyline et Éosine) a retrouvé un aspect de PID non

spécifique fibrosante avec *fibroblast foci*. Le marquage SP-B était très faible chez le patient (et absent sur les biopsies pulmonaires de nouveau-nés présentant une mutation homozygote fatale de *SFTPB*). En revanche, les marquages de tissus pulmonaires sains de nourrisson et d'adulte retrouvaient un marquage SP-B intense dans les cellules épithéliales alvéolaires de type 2 et les macrophages alvéolaires (recyclage).

Discussion et conclusion

Cette étude associe pour la première fois les mutations de *SFTPB* à des formes viables à l'âge adulte de fibrose pulmonaire. La survie des patients est probablement due au caractère hypomorphe de la mutation d'épissage c.582G > A permettant une expression faible de la protéine SFTPB normale. Ces résultats incitent à rechercher des mutations de *SFTPB* chez les patients adultes présentant une forme précoce ou familiale de fibrose pulmonaire.

x28518 : Nouvelle mutation du gène *FREM1* responsable d'un phénotype intermédiaire entre le syndrome de MOTA et le syndrome de BNAR

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sarah Berrada (1), Wafaa Bouzroud (1), Yousra Ibenbrahim (1), Fatima Maarouf (1), Amal Tazzite (2), Hind Dehbi (3, 4)

1. laboratoire de génétique médicale , Centre Hospitalier Universitaire IBN Rochd, Casablanca, Maroc

2. - Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

3. service de génétique médical , CHU Casablanca, casablanca, Maroc

4. laboratoire de Pathologie Cellulaire et moléculaire. Faculté de médecine et pharmacie Casablanca., Faculté de Médecine et de pharmacie Casablanca, casablanca, Maroc

Mots clefs : Séquençage de l'exome, gène *FREM1*, phénotype, syndrome de BNAR, syndrome de MOTA

Résumé :

Les mutations du gène *FREM1* (FRAS1 Related Extracellular Matrix 1) sont associées aussi bien au syndrome de BNAR (Bifid Nose with/without Anorectal and Renal anomalies) et au syndrome de MOTA (Manitoba-Oculo-Tricho-Anal syndrome). Cependant, le spectre phénotypique est encore plus large et reste à définir. Nous allons présenter le cas d'une patiente avec un profil phénotypique intermédiaire entre les deux syndromes dû à une nouvelle mutation pathogène du gène *FREM1*.

Il s'agit d'une fille âgée de 6 ans issue d'un mariage consanguin au 1^{er} degré, d'une grossesse mal suivie, d'un accouchement mené à terme avec une hypotrophie néonatale (-3DS) et une hypotonie généralisée. À l'examen clinique, la patiente présente un front haut, une absence de sourcils, un hypertélorisme, un colobome palpébral bilatéral, un nez bifide et une agénésie rénale droite. L'enquête familiale a trouvé un cousin paternel présentant la même symptomatologie associée à une cécité congénitale bilatérale. Un caryotype constitutionnel standard a été réalisé et revenu normal (46,XX). Une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) n'a objectivé aucune anomalie (arr(X,1-22)x2). Par contre, l'analyse de l'exome a permis d'identifier une nouvelle mutation pathogène du gène *FREM1* présente à l'état homozygote (NM_144966.5: c.4705C > T(p.Gln1569Ter)).

Le gène *FREM1*, de localisation chromosomique 9p22.3, est composé de 36 exons codant la protéine FREM1 (FRAS1-Related Extracellular Matrix protein 1), une protéine de la matrice extra-cellulaire qui joue un rôle important dans l'adhérence de la membrane basale à l'épiderme au cours de l'embryogénèse, mais aussi, dans le développement craniofacial et rénal, en particulier la fusion entre les deux processus nasaux. Sur le plan clinique, le syndrome de MOTA se caractérise par une racine des cheveux aberrante, un nez bifide, un hypertélorisme, des anomalies ophtalmiques, et des malformations anorectales et abdominales. Le syndrome de BNAR se présente par un nez bifide, des anomalies anorectales et rénales, et des manifestations ophtalmiques du syndrome de MOTA qui sont en générale absentes.

Malgré le refus des parents de réaliser une analyse de l'exome, un conseil génétique a été réalisé dans le cadre d'une affection génétique à transmission autosomique récessive.

Pièce jointe : Abstract Sarah 2 (1).docx

x28520 : Monosomie partielle de novo en mosaïque du chromosome 21

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Yousra Ibenbrahim (1), Wafaa Bouzroud (1), Fatima Maarouf (1), Sarah Berrada (1), Rachida Errahli (1), Nora Imelloul (1), Amal Tazzite (2), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

2. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Casablanca, Maroc

Mots clefs : Délétion interstitielle 21q22, DYRK1A, KCNJ6, KCNE1

Résumé :

Les monosomies partielles du bras long du chromosome 21 sont rarement décrites dans la littérature. Elles se caractérisent par une variabilité de la région de délétion et par conséquent du phénotype. La perte du matériel génétique de la région 21q22 semble être associée aux phénotypes les plus sévères avec un risque accru de malformations congénitales, de déficit intellectuel et de retard du développement psychomoteur. Ainsi, pour élucider la corrélation génotype-phénotype, il faut préciser les caractéristiques moléculaires des points de cassure chromosomiques impliqués.

Nous rapportons le cas d'une fille âgée de 2 ans, issue de parents sains non apparentés, née d'une grossesse non suivie ayant fait une souffrance fœtale aiguë. L'examen à la naissance a objectivé une hypertonie musculaire généralisée, quelques caractères dysmorphiques avec un pied malformé, une dysplasie valvulo-mitrale et une sténose pulmonaire. L'évolution est marquée par un retard des acquisitions motrices et cognitives, en plus d'un épisode de convulsion fébrile survenu à l'âge de 8 mois. L'IRM a montré un amincissement du corps calleux et une atteinte de la substance blanche associée à un retard de myélinisation. Le caryotype standard constitutionnel était normal. En revanche, l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) a décelé une délétion interstitielle du chromosome 21 : del(21)(q22.12q22.2). Ce résultat a été confirmé par la technique d'Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH): ish del(21)(q22.13q22.13)(RP11-98O13)-dn[26]/21q22.13(RP11-98O13x2)[4] nuc ish(RP11-98O13x1)[91/100]. L'enquête parentale a permis de confirmer le caractère de novo de ce déséquilibre.

La région d'intérêt comporte environ 292 gènes dont 3 sont liés à des maladies à transmission autosomique dominante. Ainsi, leur délétion pourrait expliquer les différents signes cliniques du phénotype rapporté. *DYRK1A* joue un rôle dans le développement cérébral et son incrimination dans la physiopathologie des déficiences intellectuelles a été prouvée. La monosomie du gène *KCNE1* semble être responsable de cardiopathies tandis que celle du *KCNJ6* peut contribuer aux profils épileptiques des patients atteints. Par ailleurs, la délétion de cette région peut également emporter le gène *RUNX1* impliqué dans la génération et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques, ce qui pourrait prédisposer à une leucémie par haploinsuffisance imposant donc une surveillance rigoureuse. Malgré la variabilité phénotypique interindividuelle des cas décrits présentant la même anomalie chromosomique, des similitudes symptomatologiques avec le phénotype de notre patiente ont été notées.

En conclusion, l'identification des gènes dont l'haploinsuffisance peut être responsable du

phénotype lié à la délétion 21q22 permettrait la corrélation génotype-phénotype nécessaire pour préconiser une prise en charge adéquate et fournir un conseil génétique approprié.

Pièce jointe : Abstract Yousra délétion 21q22.docx

x28521 : Recherche des microdélétions du chromosome Y impliquées dans l'infertilité masculine chez la population générale marocaine

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Yousra Ibenbrahim (1), Amal Tazzite (2), Wafaa Bouzroud (1), Sarah Berrada (1), Fatima Maarouf (1), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

2. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Casablanca, Maroc

Mots clefs : Infertilité masculine, AZF, DAZ, PCR

Résumé :

L'infertilité est définie comme étant l'absence de conception après 1 an ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers. Les mutations génétiques et les anomalies chromosomiques sont responsables d'environ 30 % des cas d'azoospermie et d'oligozoospermie. En effet, les microdélétions du bras long du chromosome Y au locus AZF (Azoospermia Factor) expliquent l'étiologie de l'infertilité chez 2% des hommes. La délétion de la région AZFc comportant les gènes *DAZ 1* et *2* (Deleted in azoospermia) constitue le microremaniement le plus fréquent (59.6%) avec une sévérité variable. Les délétions des autres régions sont plus rares mais généralement plus graves. Le présent travail a pour but de rechercher l'implication de la délétion de l'AZFc dans les troubles de la spermatogénèse chez 25 hommes de la population générale recrutés au Laboratoire de Génétique Médicale du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd.

Après extraction de l'ADN génomique à partir du sang total et vérification de sa qualité et de sa quantité, nous avons réalisé une PCR simplex d'un seul STS (Sequencing Tagged Sites) en utilisant le couple d'amorces SY254 spécifiques aux locus *DAZ 1* et *2*. Les produits de PCR ont été ensuite détectés par électrophorèse sur gel d'agarose à 1%. Les résultats préliminaires ont montré l'absence de microdélétion au locus étudié chez l'ensemble des sujets. Cependant, notre étude est toujours en cours et vise principalement à comparer le profil génétique de la population générale avec celui des hommes infertiles.

L'analyse des microdélétions du chromosome Y par les outils de biologie moléculaire, la PCR en particulier, a un intérêt crucial dans le diagnostic des infertilités masculines permettant de préconiser une prise en charge adaptée et de fournir un conseil génétique adéquat. L'analyse génétique de l'AZF doit donc trouver sa place comme examen de première intention devant tout trouble de la spermatogénèse. Nous projetons en perspective de cibler d'autres STS de la région AZF afin d'optimiser et de mettre en place une PCR multiplex dotée d'un bon rendement ce qui permettra de proposer ce protocole expérimental au sein de notre laboratoire.

Pièce jointe : Abstract Yousra AZF.docx

x28522 : RNA-Splice: Analyse et visualisation de données de RNA-seq ciblé pour vérifier l'impact de variants génomiques sur l'épissage

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Swann Meyer (1), Amyra Aliouat (1), Florent Denoual (1), Marie de Tayrac (1, 2), Alexandra Lespagnol (1)

1. Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU de Pontchaillou, Rennes, France

2. UMR 6290 CNRS, Institut de Génétique et Développement de Rennes (IGDR), Rennes, France

Mots clefs : Séquençage haut débit, épissage alternatif, logiciel, analyse de jonctions

Résumé :

Contexte

Les variants conduisant à un défaut d'épissage sont aujourd'hui à prendre en compte dans l'arsenal des biomarqueurs pour la prise en charge thérapeutique des cancers. Par exemple, les mutations conduisant à un saut d'exon 14 du gène *MET* (2 à 3% des CBNPC) sont associées à une efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase de ALK. Ces altérations sont variées et les outils pour prédire un défaut d'épissage ne sont pas suffisants pour orienter une thérapie. Une détection de ces défauts d'épissage des ARNm est donc nécessaire en diagnostic pour pallier la nécessité de réaliser un test fonctionnel lourd et peu compatible avec la prise en charge thérapeutique. L'outil RNA-Splice a été développé en ce sens pour évaluer l'impact de variants génomiques sur l'épissage des ARNm à travers l'identification de jonctions alternatives.

Matériel et Méthode

A partir d'ARN extrait du tissu inclus en paraffine, le workflow technique consiste en une étape de RT-PCR avec des amorces désignées pour analyser la zone d'intérêt. Ces amorces spécifiques contiennent les adaptateurs pour permettre un séquençage de ces bibliothèques sur MiSeq en parallèle du run de routine diagnostique. Les données produites sont ensuite traitées par l'outil RNA-Splice qui intègre l'analyse et la visualisation des jonctions d'épissage essentielles au diagnostic.

L'outil est composé de trois modules successifs: deux pipelines en Snakemake et une application en R Shiny. Le premier module prend en entrée un fichier avec les amorces et le transcrit de référence attendu pour récupérer les coordonnées génomiques de la région ciblée par le design. Le second module analyse les données brutes (fastq) avec plusieurs outils classiques comme *Trimmomatic* et *STAR*, pour le trimming des reads et l'alignement/détection de jonctions respectivement, afin de générer les fichiers et les graphiques nécessaires au module 3. Ce dernier module est une interface Shiny qui permet d'afficher les tableaux de QC et le nombre de reads par gène ainsi que les graphiques des jonctions détectées avec les exons proches. Il permet de regrouper les informations sur le design, les transcrits ciblés et de gérer un tableau de variants interactif (possibilité d'ajout/suppression de ligne et édition de cellules).

Conclusion

RNA-Splice est un outil simple d'utilisation qui facilite la visualisation et l'analyse de jonctions d'épissage anormales, constituant une alternative aux approches traditionnelles "minigènes" où les fragments

purifiés sur gel sont analysés sur séquenceur capillaire. Il permet la gestion de plusieurs panels et intègre une base de données de variants. L'outil est disponible sur demande.

Pièce jointe : Abstract RNA-Splice.docx

x28523 : Diagnostic prénatal non-invasif d'un variant d'épissage de MEN1 d'origine paternelle

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Thomas Huby (1), Edouard Le Guillou (2), Cyril Burin des Roziers (2, 3), Laurence Pacot (2, 3), Audrey Briand-Suleau (2, 3), Albain Chanvasang (2, 3), Aurélie Toussaint (2), Véronique Duchossoy (2), Nicolas Vaucouleur (2), Virginie Benoit (2), Laurence Lodé (2), Clémence Molac (4), Marie-Odile North (2), Sarah Grotto (4), Anne Jouinot (5), Béatrix Cochand-Priollet (6), Anne-Cécile Paepegaey (7), Lionel Groussin (5), Eric Pasmant (2, 3)

1. Service de Génétique et Biologie Moléculaires, Hôpital Cochin, DMU BioPhyGen, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, AP-HP Centre-Université de Paris, PARIS, France
2. Service de Génétique et Biologie Moléculaires, Hôpital Cochin, DMU BioPhyGen, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, AP-HP Centre-Université de Paris, Paris, France
3. Institut Cochin, Inserm U1016, CNRS UMR8104, Université de Paris, CARPEM, Paris, France
4. Maternité Port-Royal, Hôpital Cochin, AP-HP Centre-Université de Paris, Paris, France
5. Department of Endocrinology, Hôpital Cochin, AP-HP Centre-Université de Paris, Université de Paris, Paris, France
6. Department of Pathology, Hôpital Cochin, AP-HP Centre-Université de Paris, Université de Paris, Paris, France
7. Department of Endocrinology, Médipôle Hôpital Mutualiste, Villeurbanne, France

Mots clefs : Conseil génétique , hyperparathyroïdisme , interprétation de variant génétique , MEN1 , dépistage prénatal non-invasif

Résumé :

Contexte : La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1 ; MIM #131100) est un syndrome de prédisposition tumorale de transmission autosomique dominante causée par des variants pathogènes constitutionnels hétérozygotes perte-de-fonction du gène suppresseur de tumeur *MEN1* (*Multiple Endocrine Neoplasia* ; MIM #613733). Les patients présentant un variant pathogène du gène *MEN1* doivent se voir proposer un dépistage tumoral et un conseil génétique adaptés. En médecine génomique, le diagnostic moléculaire et donc l'identification des patients susceptibles de bénéficier d'une prise en charge spécifique, peut être compliqué par la pathogénicité incertaine des variants de *MEN1*.

Objectif : Nous rapportons ici le cas d'un patient atteint d'hyperparathyroïdie primaire pour lequel nous avons identifié un variant synonyme de signification incertaine dans le gène *MEN1* (NM_130799.2) : c.654G > T p.(Arg218=). Des analyses fonctionnelles additionnelles ont permis de reclasser ce variant comme pathogène et la mise en œuvre d'un dépistage prénatal non invasif.

Méthodes : Le séquençage à haut débit ciblé (NGS en panel) a identifié un variant synonyme dans le gène *MEN1* chez un homme de 26 ans présentant une hyperparathyroïdie primaire. Des tests fonctionnels *in silico* et *in vitro* ont été réalisés pour déterminer la pathogénicité de ce variant.

Résultats : L'analyse génétique des parents non-atteints a révélé que le variant était apparu *de novo* chez le cas index. De plus, l'étude du transcrit de *MEN1* a démontré une altération de l'épissage entraînant une délétion en phase. Ces analyses additionnelles ont permis le reclassement de ce variant de *MEN1* comme pathogène (Classe 5), confirmant le diagnostic de NEM1 et recommandant ainsi une prise en charge et un suivi adaptés. L'assignation du caractère pathogène a également permis de proposer un conseil génétique adapté au patient et à sa femme pour un projet parental. Dans le cadre d'un CPDPN, un dépistage prénatal non-invasif (DPNi) a été proposé et réalisé à l'aide d'un protocole personnalisé de *droplet digital PCR* (ddPCR) : le variant pathogène paternel a été spécifiquement recherché dans l'ADN foetal libre circulant du plasma chez la femme enceinte. Ce premier DPNi pour une indication de MEN1 a permis d'exclure la présence du variant paternel chez le fœtus.

Conclusion : Le cas clinique ici rapporté illustre l'importance de la classification des variants en médecine génomique et souligne l'intérêt des analyses génétiques fonctionnelles dans l'aide à la classification des variants. La correcte classification des variants est cruciale pour l'adaptation de la prise en charge et le conseil génétique apportés aux patients et à leurs apparentés.

Pièce jointe : Diagnostic prénatal non-invasif d'un variant d'épissage de MEN1 d'origine paternelle.docx

x28524 : Le syndrome de renpenning : à propos d'une nouvelle variation du gène PQBP1

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Melek Trigui (1, 2), Malek Ghabri (2), Ahlem Achour (1, 2), Faouzi Maazoul (1, 2), Maher Kharrat (2), Mediha Trabelsi (1, 2), Ridha Mrad (1, 2)

1. Maladies Congénitales et Héréditaires, Charles Nicolle Hospital, Tunis, Tunisie

2. Laboratoire de Génétique Humaine LR99ES10, Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Déficience intellectuelle, Syndrome de Renpenning, PQBP1, Séquençage, Nouvelle mutation

Résumé :

Introduction :

Le syndrome de Cockayne type 1 (CS1) (# 216400) est une maladie rare de transmission autosomique récessive. Sa prévalence dans le monde est de 1/200000. Elle se caractérise cliniquement par une dysmorphie faciale, une microcéphalie progressive, une déficience intellectuelle, un retard de croissance et une atteinte neurosensorielle. Il est secondaire à une mutation au niveau du gène *ERCC8*. Ce gène code pour la protéine CSA incriminée dans la voie de réparation de l'ADN par excision de nucléotides.

Le but de notre travail est de rechercher la mutation fondatrice (c.598_600del/insAA) rapportée dans la population maghrébine chez une série de neuf patients suivis pour suspicion d'un SC1.

Patients et méthodes :

Nous avons réalisé une étude clinique et moléculaire de neuf patients maghrébins suivis au service des Maladies Congénitales et Héréditaires, pour suspicion de CS1. L'étude moléculaire par séquençage Sanger de l'exon 7 du gène *ERCC8* (NM_000082.3), a été réalisée.

Résultats :

Il s'agit de cinq garçons et de quatre filles. Tous les patients présentaient les trois signes cliniques majeurs du SC1 à savoir le retard global du développement, le retard de croissance progressif et la microcéphalie (de -3DS à -8DS). La dysmorphie faciale était à type d'enophtalmie (9/9), de nez fin (7/9), d'oreilles larges (5/9) et d'anomalies dentaires (2/9). La cataracte, la photosensibilité cutanée, et la surdité étaient moins fréquents et retrouvés, respectivement chez 4/9, 3/9 et 2/9 patients.

L'imagerie cérébrale, effectuée chez tous les patients, a montré des calcifications des noyaux lenticulaires bilatérales (2/9), une atrophie cortico sous corticale (1/9) et des calcifications du lobe pariétal postérieur (1/9).

L'étude moléculaire a révélé le variant c.598_600del/insAA (p.Tyr200Lysfs*12) à l'état homozygote chez trois patients parmi les neuf.

Conclusion :

L'étude moléculaire nous a permis de confirmer le CS1 chez 3 patients, de leur prodiguer un conseil génétique adéquat et de proposer un diagnostic prénatal aux familles.

Ces résultats préliminaires pourraient orienter notre démarche diagnostique du CS1. Toutefois, la détermination de la fréquence de cette mutation fondatrice dans notre population nécessite l'élargissement de notre échantillon d'étude.

Pièce jointe : résumé Renpenning.docx

x28525 : Le syndrome d'Allgrove: à propos de 29 observations tunisiennes

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mohamed Ali Bouhlel (1), Fakhri Kallabi (2), Manel Guirat (1), Imen Boujelbene (1), Nourhene Gharbi (1), Malek Bouassida (1), Mediha Trabelsi (3), Ikhlas Benayed (1), Fatma Maazoun (1), Fatma Mejdoub (1), Hela Boudabbous (4), Amel Ben Chehida (4), Fatma Abdelhedi (1), Neila Belguith (3), Hassen Kamoun (1)

1. Génétique médicale, Hopital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaines, Faculté de Médecine de Sfax, Sfax, Tunisie
3. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hopital Charles Nicolle, Tunis, Tunis, Tunisie
4. Service de Pédiatrie, CHU La Rabta, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Syndrome 3A · Syndrome d'Allgrove · Insuffisance surrénalienne · Achalasie · Alacrymie · gène AAAS

Résumé :

Le syndrome d'Allgrove ou syndrome Triple A (#OMIM 231550) est une maladie autosomique récessive rare caractérisée par 3 signes cardinaux : une alacrymie, une achalasie et une insuffisance surrénalienne avec un déficit isolé en glucocorticoïdes. Une atteinte neurologique progressive variable et des anomalies dermatologiques ont été décrites en association avec ce syndrome. Il est dû à une mutation bi-allélique du gène AAAS (12q13) codant pour la nucléopore ALADIN dans plus de 90% des cas. L'objectif de ce travail était d'étudier les aspects cliniques et génétiques du syndrome d'Allgrove à travers une série de 29 patients.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à propos de 29 patients, suivis au service de génétique médicale à l'hôpital Hédi Chaker Sfax durant une période de 30 ans (1990-2020), pour syndrome d'Allgrove. Ce syndrome a été retenu devant un tableau clinico-biologique évocateur. L'étude moléculaire consiste à effectuer une amplification par PCR suivie d'un séquençage Sanger du gène AAAS.

Nos 29 patients appartiennent à 27 familles différentes. La consanguinité a été retrouvée chez 22 cas. Il s'agit de 15 garçons et 14 filles d'âge moyen au moment de diagnostic égal à 7 ans. Les signes cardinaux observés étaient l'alacrymie (29/29 ; 100 %), l'achalasie (25/29 ; 86,21%) et l'insuffisance surrénalienne (28/29 ; 96,55 %). Les autres signes observés étaient à type de : vomissements à répétition (4/29 ; 13,79 %), hyperpigmentation cutanéomuqueuse (10/29 ; 34,48 %), Trouble du langage et de la marche (3/29 ; 10,34%), retard staturo-pondéral (2/29 ; 6,90%), convulsions induites par l'hypoglycémie (2/29 ; 6,90%), déficience intellectuelle (4/29 ; 13,79%), une polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante (2/29 ; 6,90%), des réflexes ostéo-tendineux vifs (1/29 ; 3,45%). Dix-huit de nos patients présentaient un syndrome 3A classique avec les trois signes cardinaux, 5 avaient seulement 2 signes parmi les 3 et 6 présentaient les signes cardinaux associés à des signes neurologiques. La mutation prédominante Nord Africaine c.1331+1G > A a été identifiée chez 28 patients et la mutation non-sens c.580C > T (p.R194X) a été trouvée chez un cas.

Le tableau clinique varie même chez les patients portant la même mutation. Le syndrome d'Allgrove doit être suspecté dans l'étiologie de l'insuffisance surrénalienne en dehors de l'hyperplasie congénitale des surrénales dans la population maghrébine. Les enfants atteints d'alacrymie et/ou d'achalasie doivent également faire l'objet d'une recherche d'insuffisance surrénale. Le diagnostic moléculaire est essentiel pour le diagnostic précoce et la prise en charge de ce syndrome ainsi que pour le conseil génétique et le dépistage des cas encore asymptomatiques dans les familles à risque.

x28527 : Profil mutationnel de la fièvre méditerranéenne familiale chez des patients marocains

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Yousra Ibenbrahim (1), Wafaa Bouzroud (1), Amal Tazzite (2), Fatima Zahra Outtaleb (1), Nadia Serbati (1), Nadia Zarkil (1), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratoire de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

2. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Casablanca, Maroc

Mots clefs : FMF, MEFV, profil mutationnel, P369S, Maroc

Résumé :

La Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) est une maladie génétique auto-inflammatoire qui s'exprime par une polysérite fébrile récurrente, sans origine infectieuse, pouvant être compliquée d'amylose rénale. Au Maroc, 20 à 30 000 personnes seraient concernés. Le gène responsable est le *MEFV* (Familial Mediterranean Fever Gene) qui code pour une protéine appelée pyrine. A ce jour, plusieurs mutations ont été identifiées en particulier dans les exons 2, 3, 5 et 10 du gène *MEFV*. Le présent travail s'intéresse à l'étude du profil mutationnel du *MEFV* chez des patients marocains ayant répondu aux critères cliniques de Tel Hashomer et de Yalcinkaya de la FMF.

La recherche de 12 variants pathogènes du *MEFV* a été réalisée chez 44 patients non apparentés en utilisant le kit FMF StripAssay du laboratoire ViennaLab. Ce test comprend les variants suivants : E148Q (exon 2), P369S (exon 3), F479L (exon 5), et au niveau de l'exon 10 M680I (G/C), M680I (G/A), I692del, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H. Après extraction de l'ADN génomique à partir du sang total, une amplification par PCR utilisant des amorces biotinylées a été effectuée, ensuite, une hybridation des amplicons a été réalisée sur une bandelette de test qui contient des sondes spécifiques des allèles sauvages et mutés. Les résultats ont montré que 27.27% des patients étaient porteurs de mutations dont la plus fréquente est la mutation P369S (13.63%). Cette dernière représente à elle seule 50% du total des variants. Elle est suivie des mutations M694I et E148Q (4.5% chacune) puis de M694V et A744S (2.3% chacune). La M694I est la seule mutation retrouvée à l'état homozygote chez un patient. Le reste des patients n'avaient aucune des mutations recherchées, par conséquent, un séquençage complet du *MEFV* s'impose.

Les variations pathogènes les plus fréquentes chez la population marocaine sont la M694V (47%) et la M694I (32%), contrairement à cette étude où la mutation P369S est la plus observée (13%). Cette dernière (c.1105C > T) a été reclassée comme étant un variant de signification inconnue (VUS) sujette à des interprétations conflictuelles. En effet, une étude in vitro de la protéine pyrine mutée P369S suggère que cette substitution est très peu susceptible de nuire à la structure globale de la protéine ou d'affecter sa capacité à moduler la production de l'IL- β . Néanmoins, des effets plus notables in vivo ne devraient pas être exclus. Il est possible que des gènes modificateurs, non encore identifiés, puissent contribuer à un milieu pro-inflammatoire potentialisant l'effet de la variante P369S chez les individus sensibles.

En ce moment, il est difficile de cerner les implications fonctionnelles et cliniques des allèles de susceptibilité dans la FMF, d'où l'intérêt de conduire des études approfondies pour trancher sur la pathogénicité des variants classés VUS et de rechercher de nouvelles mutations afin de

préconiser une prise en charge précoce évitant l'évolution péjorative vers l'amylose rénale.

Pièce jointe : Abstract Yousra FMF.docx

x28528 : DSPP ou pas DSPP : telle est la question

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Tristan Rey (1, 2), James Lespinasse (3), Nhat Minh Do (4), Marzena Kawckinski (5), Bénédicte Gérard (2), Agnès Bloch-Zupan (1, 5)

1. UNISTRA UMR7104, INSERM U1258, Université de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch-Graffenstaden, France
2. Laboratoires de diagnostic génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Laboratoire de cytogénétique, Centre hospitalier métropole Haute Savoie, Chambéry, France
4. Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
5. Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires CRMR O-Rares, Filière TETECO ; ERN CRANIO, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : Dentinogenèse imparfaite, Dysplasie dentinaire, dentine, DSPP, DPP

Résumé :

La Dentinogenèse Imparfait (DGI) et la Dysplasie Dentinaire de type 2 (DD) représentent un continuum de sévérité variable d'une même maladie rare transmise selon le mode autosomique dominant affectant le développement de la dentine, un tissu minéralisé d'origine ectomésenchymateuse composé de 90% de collagène de type I et 10% de protéines non collagéniques. Cliniquement, les dents ont un aspect ambré, translucide plus ou moins marqué. L'émail se clive entraînant leur usure précoce. Radiologiquement, des racines courtes, l'oblitération des espaces pulpaire, une constriction cervicale marquée sont observés. Dans la DD le phénotype est moins sévère en denture permanente. Le gène connu à ce jour impliqué dans la DGI est *DSPP* ; des variants dans *SSUH2*, *VPS4B* ont été rapportés. La protéine chimérique *DSPP* est clivée en trois protéines distinctes : *DSP* (sialoprotéine dentinaire), *DGP* (glycoprotéine dentinaire produite à partir de la région centrale de *DSPP*) et *DPP* (phosphoprotéine dentinaire). *DPP* contient une séquence d'environ 2100pb, correspondant à une répétition du motif Serine-Serine-Aspartate. *DPP*, grâce à ses caractéristiques physico-chimiques (hydrophile et polyanionique), concentre les ions calcium dans la fibre de collagène de type I et induit la formation et la croissance des cristaux d'hydroxyapatite. Les patients DGI/DD peuvent bénéficier d'une prise en charge dans le réseau O-Rares. Un outil de diagnostic moléculaire appelé GenoDENT a été développé sous forme d'un panel NGS (Next Generation Sequencing) de plus de 500 gènes séquencés aux HUS. Pour certains patients atteints de DGI le pipeline GenoDENT n'a pas en première intention mis en évidence de variants pathogènes dans *DSPP*. La région répétée de *DPP* étant très difficile à aligner avec les outils actuels de bio-informatique, l'analyse des fichiers bam chez un de ces patients négatifs a permis de détecter une délétion de 196 bases, confirmée par Sanger. Cette délétion entraîne l'apparition d'un décalage du cadre de lecture d'une base (+1) et l'apparition d'une protéine chimérique avec une queue de 672 acides aminés additionnels ayant des propriétés physicochimiques drastiquement différentes (hydrophobes). L'analyse rétrospective des 37 décalages rapportées dans la base HGMDpro montre que le décalage est toujours identique qui aboutit donc à la même séquence en acides aminés. Ainsi, le mécanisme supposé ici est la sécrétion d'une protéine dans la matrice extracellulaire présentant des propriétés physico-chimiques perturbant le microenvironnement nécessaire à la dentinogenèse. Une approche de séquençage long-range doit être envisagée pour les patients atteints de DGI et DD afin de mettre en évidence ces variations actuellement difficilement détectables par NGS en fragments courts.

Ce travail est financé par E-GENODENT, Fonds d'Intervention Régionale de l'Agence Régionale de Santé Grand Est Innovation en santé (2019-2022) ; FEDER de l'UE Interreg V Rhin Supérieur RARENET; NCT02397824.

x28529 : Etude de la fréquence des mutations constitutionnelles du gène *PBRM1* dans les cancers du rein héréditaires**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Sophie Gad (1, 2), Nelly Burnichon (3, 4), Sophie Ferlicot (5, 2), Virginie Verkarre (6, 4), Sophie Couvé (1, 2), Flore Renaud (1, 2), Victoria Poillerat (1, 2), Brigitte Bressac-de Paillerets (7, 8), Sophie Giraud (9), Stéphane Richard (1, 10)

1. Groupe Cancer du Rein, EPHE, PSL, Paris, France
2. UMR CNRS 9019 Université Paris-Saclay, Gustave Roussy, Villejuif, France
3. Département de Médecine Génomique des Tumeurs et Cancers, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
4. Université de Paris, PARCC, INSERM, Equipe Labellisée par la Ligue contre le Cancer, HEGP, Paris, France
5. Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France
6. Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris, France
7. Département de Biopathologie, Service de Génétique, Gustave Roussy, Villejuif, France
8. INSERM U1279, Gustave Roussy, Villejuif, France
9. Service de Génétique, Groupement hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
10. Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR labellisé par l'INCa, Hôpital de Bicêtre, AP-HP, Hôpital de Bicêtre, Kremlin-Bicêtre, France

Mots clefs : prédisposition, cancer du rein, *PBRM1*, mutation constitutionnelle**Résumé :**

Avec 15.300 nouveaux cas diagnostiqués et 5.500 décès chaque année, le cancer du rein à cellules rénales (CCR) est le sixième cancer le plus fréquent chez l'adulte en France. Environ 30% des patients présentent des métastases au diagnostic. Les types histologiques majoritaires sont les carcinomes rénaux à cellules claires (75%), les carcinomes papillaires de type 1 et 2 (10-15%) et les carcinomes chromophobes (5%). Plusieurs facteurs de risques ont été associés aux CCR : le tabac, l'obésité, certaines expositions professionnelles, l'hypertension artérielle et les prédispositions génétiques. Ces dernières sont estimées être impliquées dans 6-8% de l'ensemble des CCR mais leur étude est d'un intérêt capital tant au plan clinique que fondamental.

Les formes familiales des cancers rénaux ont une hérédité autosomique dominante. Il existe une douzaine de gènes de prédisposition au CCR, les principaux étant *VHL* (responsable de la maladie de von Hippel-Lindau), *FLCN* (syndrome de Birt-Hogg-Dubé), *FH* (léiomyomatose et cancer papillaire du rein de type II) et *MET* (carcinome papillaire de type 1 héréditaire). Globalement, les protéines codées par ces 4 gènes majeurs interviennent dans la voie de réponse à l'hypoxie via le facteur de transcription HIF, jouant un rôle central dans la carcinogenèse rénale.

L'implication des mutations du gène suppresseur de tumeur *PBRM1* (PolyBromo-1) a été décrite en 2011 avec l'identification de mutations somatiques dans les cancers du rein à cellules claires (ccCCR) sporadiques. La protéine *PBRM1* (*alias* BAF180) est l'une des sous-unités majeures du complexe de remodelage de la chromatine, SWI/SNF.

Nous avons rapporté en 2015 pour la première fois, une famille présentant 4 cas de ccCCR dans laquelle ségrègeait une mutation constitutionnelle de type décalage du cadre de lecture de *PBRM1*. Depuis, ce gène a été ajouté dans les panels NGS de certains laboratoires hospitaliers du réseau PREDIR, ce qui a permis d'identifier plusieurs variations constitutionnelles de *PBRM1*, dans plusieurs familles. Il faut maintenant établir leur pathogénicité mais aussi évaluer la fréquence des variants pathogènes de ce gène, dans les familles françaises.

Une dizaine de familles ont été répertoriées, deux avec des mutations de type décalage et les autres avec des variants faux-sens. Nous sommes en train d'analyser la co-ségrégation de ces variations. Une analyse immunohistochimique de la protéine *PBRM1* est en cours dans les tumeurs du rein.

Cette étude nous permettra de confirmer que *PBRM1* est un gène de prédisposition au cancer du rein et qu'il convient de l'ajouter systématiquement dans les panels NGS de routine diagnostique. Sur la base d'un plus grand nombre de familles, des recommandations pour le suivi et la prise en charge des familles porteuses d'une mutation de *PBRM1* pourront alors être établies par les cliniciens du réseau PREDIR.

Pièce jointe : Gad et co-auteurs Abstract Assises Rennes 03-10-2021.pdf

x28532 : Description de deux nouveaux variants de CAMTA1 illustrant la variabilité inter et intrafamiliale du trouble neuro-développemental associé

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Brian Sperelakis-Beedham (1), Rondeau Sophie (2), Ghislaine Royer (2), Mathieu Bernardelli (1), Elodie Tron (1), Christine Bôle-Feysot (3), Julie Steffann (2), Marie Hully (4), Marlène Rio (1), Giulia Barcia (1)

1. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares , Hôpital Necker, APHP, Paris, France
2. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares , Hôpital Necker, APHP, Paris , France
3. Plateforme de Génomique, Institut Imagine, Paris , France
4. Service de Neuropédiatrie , Hôpital Necker, APHP, Paris, France

Mots clefs : CAMTA1, Variable expressivity, Neuropsychology, Intellectual disability

Résumé :

CAMTA1 codes for a transcription activator involved in brain development. Its implication in neurodevelopmental disorders has been first established in patients carrying intragenic copy number variants (CNVs). They presented with non-progressive congenital ataxia with or without intellectual disability (Thevenon et al., 2012).

Further studies later showed that single nucleotide variations (SNVs) were also associated with an autosomal dominant neurodevelopmental disorder albeit usually milder compared to patients carrying a CNV and characterized by incomplete penetrance and variable expressivity in families (Wijnen et al., 2020).

Here, we report 3 new patients from two unrelated families both carrying two novel *CAMTA1* variants identified through trio based whole exome sequencing (WES) and targeted gene panel (TGP).

The first patient (8 years) exhibited a mild intellectual disability and a focal epilepsy responsive to valproate. He carried a *de novo* intronic variation (c.303-12T > A).

Patients 2 and 3 are brother and sister (11 and 8 years), both presenting with spastic diplegia and mild intellectual disability. They inherited a truncating variation (c.926, p.Ser309*) from their mother, exhibiting learning disability.

Both variants are located in or near the region encoding for the N-terminal DNA binding domain where clusters the majority of SNVs described in the literature as pathogenic.

In conclusion, we report two novel pathogenic variants of *CAMTA1* including the first splice-site modifying variant in a patient with intellectual disability without any signs of cerebellar dysfunction. We also report a novel frameshift variant in a family illustrating the variable expressivity of *CAMTA1*-related disorders.

References

1) Thevenon J, Lopez E, Keren B, et al. Intragenic *CAMTA1* rearrangements cause non-progressive congenital ataxia with or without intellectual disability. *J Med Genet*. 2012 Jun;49(6):400-8.

2) Wijnen IGM, Veenstra-Knol HE, Vansenne F, et al. De novo variants in *CAMTA1* cause a syndrome variably associated with spasticity, ataxia, and intellectual disability. *Eur J Hum Genet*. 2020 Jun;28(6):763-769. doi: 10.1038/s41431-020-0600-5. Epub 2020 Mar 10.

x28534 : Proposition d'une stratégie de diagnostic moléculaire chez les patients tunisiens atteints de cystinose néphropathique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mariam El Younsi (1), ridha M'rad (2, 3)

1. Laboratoire de Génétique Humaine, LR99ES10, Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar, 1007, Tunis, Tunisie., Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar, 1007, Tunis, Tunisie., Tunis, Tunisie

2. Service des maladies congénitales et héréditaires., EPS Charles Nicolle Tunis, Tunis, Tunisie

3. Laboratoire de génétique Humaine. LR99ES10, Faculté de médecine de Tunis. Université Tunis El Manar ,1007,Tunis, Tunisie, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Cystinose. Syndrome de Fanconi. Gène CTNS. Incidence. Mutation fondatrice. Patients tunisiens

Résumé :

Contexte : La cystinose néphropathique est une maladie autosomique récessive qui se manifeste par un dysfonctionnement rénale. C'est la conséquence d'une mutation du gène *CTNS* qui code pour la cystinosine. Les reins sont touchés au stade initial de la maladie, entraînant l'apparition précoce du syndrome de Fanconi. L'incidence et le spectre des mutations du gène *CTNS* ne sont pas bien définis dans la population Tunisienne.

But : estimer l'incidence de la cystinose néphropathique dans notre population et déterminer le spectre mutationnel du gène CTNS.

Matériel et méthodes : Ici, nous avons étudié douze patients atteints de cystinose néphropathique appartenant à huit familles tunisiennes.

Tous nos patients ont une forme de cystinose néphropathique infantile. Nous avons appliqué la formule dérivée de celle de Dahlberg pour estimer son incidence dans la population tunisienne. L'analyse moléculaire du gène *CTNS* a été réalisée par séquençage Sanger des exons codant et des jonctions intron-exons.

Résultats : L'incidence de la cystinose néphropathique a été estimée à 1/63 031 naissances vivantes. Nous avons décrit une nouvelle mutation d'épissage à l'état homozygote dans 4 familles non apparentées mais ayant la même origine géographique. Cela semble être une mutation fondamentale. La délétion de 23nt NM_004937.3 : c.771_793 Del (p.Gly258Serfs * 30) a été retrouvée à l'état homozygote dans une famille et à l'état hétérozygote composite dans une autre. Aucun de nos patients n'avait la délétion de 57 kb la plus courante dans la population européenne. Nos résultats moléculaires nous ont permis de réaliser un conseil génétique et un diagnostic prénatal dans 3 familles.

Conclusions : La cystinose néphropathique est sous-diagnostiquée en Tunisie. Nous proposons une stratégie de diagnostic moléculaire basée sur la hiérarchisation des mutations à détecter chez les patients en fonction de leur région d'origine afin de poser un diagnostic précoce et d'initier rapidement un traitement par cystéamine orale.

x28535 : Impliquer le clinicien dans l'interprétation des données d'exome : utopie ou réalité de routine diagnostique ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

vanna geromel (1), Radoslava Saraeva (1), Marie-Emmanuelle Naud (1), Mortreux Jérémie (1), angeline Preto (1), Marine Dancer (1), Sebastien Moutton (1), Nada Houcinat (1), Rodolphe Dard (2), Laurent Mesnard (3), Valentine Marquet (4), Benjamin Dauriat (4), Thomas ROBERT (5), Laure Raymond (1)

1. génétique moléculaire, Eurofins-Biomnis, Lyon, France
2. Département de génétique, CH Poissy/Saint Germain en Lay, Poissy, France
3. Service d'Urgences néphrologiques et transplantation rénale, Hôpital tenon, Paris, France
4. Service de biochimie et génétique moléculaire, CHU Limoges, Limoges, France
5. Centre de néphrologie et transplantation rénale, Hôpital de la Conception, Marseille, France

Mots clefs : co-interprétation, exome, clinicien, biologiste

Résumé :

Nous avons la conviction, chez Eurofins Biomnis, que l'intégration du médecin prescripteur dans l'interprétation des données d'exome est un élément clé pour optimiser les diagnostics. En effet, le clinicien a vu le patient, et certains des éléments qu'il a pu observer lors de sa consultation ne sont pas forcément notés sur les documents transmis au laboratoire, alors qu'ils peuvent avoir une importance capitale dans l'interprétation. D'autre part, pour aboutir au diagnostic, les praticiens sont habitués à revoir des examens d'imagerie, ou à éplucher des bilans de biochimie, en complément de l'interprétation du radiologue ou du biologiste. Nous avons pensé qu'il pouvait en être de même pour les exomes, et avons, à cette fin, mis en place deux approches :

- Première approche (A1) : Le prescripteur a accès à l'ensemble des données sur l'interface SeqOne, nous le guidons lors de la première utilisation, puis le laissons en autonomie. Sa lecture et celle du biologiste sont confrontées lors d'un staff, au cours duquel le prescripteur et le biologiste décident conjointement quels variants doivent être rapportés sur le compte rendu, ou quelles explorations complémentaires sont nécessaires pour conclure.
- Seconde approche (A2) : le biologiste soumet au prescripteur un nombre limité de variants (< 10), lors d'une visioconférence avec partage d'écran. La décision de ce qui doit être rapporté ou davantage exploré est également prise conjointement.

Cette stratégie a été mise en place en 2018 et a été éprouvée sur 2258 exomes d'index non apparentés.

Les prescripteurs étaient des généticiens (n(A1)=7, n(A2)~10), des néphrologues (n(A1)=2, n(A2)~25), des oncogénéticiens (n(A2)=2), des foetopathologistes (n(A1)=2), des neuropédiatres (n(A2)=3), des immunologistes (n(A2)=1), des gastroentérologues (n(A2)=3) et d'autres spécialistes.

Le travail étant conjoint avec le biologiste, il est difficile de quantifier l'amélioration des diagnostics, néanmoins nous pouvons illustrer trois situations caractéristiques à travers des exemples : cas où le clinicien a mieux identifié le diagnostic que le biologiste, cas inverse, et cas où le diagnostic n'avait été initialement identifié par aucun des deux mais mis en évidence au cours du staff.

Ces exemples, ainsi que l'expérience accumulée sur les 2258 exomes réalisés avec les deux approches de co-interprétation, montrent que les cliniciens, quelle que soit leur spécialité, sont prêts à s'investir dans les analyses d'exome, que ceci se fait au bénéfice de la prise en charge des patients. Nous pensons que cette stratégie devrait se généraliser, et sommes prêts à soutenir son déploiement.

x28536 : Inversion paracentrique héréditaire du bras court du chromosome 9

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sarah Berrada (1), Wafaa Bouzroud (1), Rachida Errahli (1), Nora Imelloul (1), Amal Tazzite (2), Hind Dehbi (3, 4)

1. laboratoire de génétique médicale , Centre Hospitalier Universitaire IBN Rochd, Casablanca, Maroc
2. - Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc
3. service de génétique médical , CHU Casablanca, casablanca, Maroc
4. laboratoire de Pathologie Cellulaire et moléculaire. Faculté de médecine et pharmacie Casablanca., Faculté de Médecine et de pharmacie Casablanca, casablanca, Maroc

Mots clefs : Inversion paracentrique, chromosome 9, déséquilibre chromosomique.

Résumé :

Les inversions paracentriques sont des affections chromosomiques rares difficilement détectables par les techniques de cytogénétique classiques. Elles résultent d'une double cassure sur le même bras chromosomique en dehors du centromère, suivie d'une inversion et d'un recollement des extrémités. C'est une anomalie chromosomique apparemment équilibrée de phénotype anormal dans seulement 9% des cas. Nous rapportons le profil clinique d'une patiente avec une inversion paracentrique héréditaire du chromosome 9.

Il s'agit d'une fille âgée de 13 ans issue d'un mariage non consanguin, benjamine d'une fratrie de deux, qui a présenté une prématurité et une souffrance fœtale aigue à l'accouchement, avec une notion de vomissement à répétition et une intolérance au lait de vache. L'examen clinique rapporte un retard statural (-2,5DS), un développement mammaire stade 3 de Tanner avec une absence de développement pilositaire axillaire et pubien. Dans les antécédents familiaux on note, un avortement à 12 SA non documenté chez la mère, et un frère suivi en psychiatrie pour une schizophrénie résistante au traitement médicale.

Un caryotype constitutionnel standard est réalisé suite à une suspicion d'un syndrome de Turner, qui a objectivé une inversion paracentrique du chromosome 9 : 46,XX,inv(9)(pter;p12). Un caryotype a été également réalisé chez les parents, révélant la même anomalie chromosomique chez le père.

Les inversions paracentriques sont des anomalies chromosomiques d'apparence équilibrée, engendrons des risques de recombinaison chromosomique lors de la méiose cellulaire par des échanges entre les chromatides sœurs au cours de la formation des boucles d'inversion ce qui peut induire des cassures double brin, inter ou intra génique, et un échange inégale entre les deux chromatides sœurs, avec une duplication sur un brin et une délétion sur l'autre brin chromosomique.

Pour le père, qui est cliniquement normale, il peut présenter des anomalies cryptiques par effet de positionnement des points de cassure au niveau du bras chromosomique, ce qui peut en résulter une interruption d'un gène, ou un changement de son expression par un effet de position suite à un changement des TAD (Topological associated domain), ou d'un déplacement d'une région euchromatinienne à une région hétérochromatinienne, ou encore une empreinte parentale perturbée.

Les inversions paracentriques présentent des risques d'infertilité et de fausse couche à répétition mais aussi du déséquilibre chromosomique syndromique chez les descendants. Un conseil génétique adapté avec un diagnostic prénatal est souhaitable pour les grossesses suivantes.

Pièce jointe : Abstract Sarah 3.docx

x28537 : L'exome en oncogénétique : retour d'expérience

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mortreux Jérémie (1), vanna geromel (1), Pascal Pujol (2), Marion Imbert-bouteill (2), Marjolaine Willems (3), Laure Raymond (1)

1. génétique moléculaire, Eurofins-Biomnis, Lyon, France
2. service de génétique médicale-unité oncogénétique, Hôpital A. de Villeneuve, Montpellier, France
3. service de génétique médicale, Hôpital A. de Villeneuve, Montpellier, France

Mots clefs : exome-oncogénétique

Résumé :

Il est estimé que 5 à 10 % des cancers diagnostiqués seraient liés à la présence d'altérations génétiques constitutionnelles (source INCa). De nombreux gènes impliqués dans cette prédisposition ont été mis en évidence ces dernières années, et de nouveaux gènes seront probablement amenés à être ajoutés à cette liste. La recherche de ces altérations génétiques est aujourd'hui un élément important dans la prise en charge des patients, pour le pronostic, pour guider la thérapeutique, et afin d'adapter la surveillance du patient ainsi que celles des apparentés. Le diagnostic génétique se fait principalement par séquençage de panel de gènes d'intérêts en fonction de l'histoire familiale et du spectre tumoral.

Au laboratoire Eurofins-Biomnis, nous proposons l'analyse d'exome pour la recherche des variations génétiques délétères responsable de prédispositions aux cancers. Les performances de la technique utilisée (couverture à 10X ~99.5% et à 30X ~99%) et la qualité des données générées, sous réserve de certaines limites techniques (régions mal séquencés, pseudogènes, remaniements équilibrés, mosaïque faible...), nous permettent d'analyser les gènes validés impliqués dans les prédispositions aux cancers, que cela soit des variations de séquence nucléotidiques ou les CNV. L'exome permet aussi l'analyse d'autres gènes, comme des gènes candidats ou recherches et parfois de détecter des variations d'intérêt dans des gènes inattendus.

L'exome en oncogénétique est particulièrement intéressant si l'analyse par panel de gènes s'est révélée négative, devant une agrégation familiale de cancers non évocatrices ou des cancers très rares, ou si d'autres maladies génétiques sont suspectées dans la famille. Cela permet notamment un gain de temps pour un coût pouvant être plus faible *versus* des analyses séquentielles ou plusieurs analyses.

Nous avons analysé jusqu'à présent plus de 100 patients représentant 64 familles (44 exomes solo et 20 exomes familiaux). 6 diagnostics ont pu être posés (*CHEK2*, *BRCA2*, *ATM*, *SUFU*, *NF2*), soit environ 10% de rendement diagnostic. De plus, des variations dans d'autres gènes d'intérêt clinique ont été mis en évidence chez certains patients ou leurs familles, et ont été rendu selon le consentement et après discussion avec le clinicien.

Enfin, un avantage majeur à la réalisation d'un exome est la possibilité de réanalyser à distance les données en fonction de l'évolution des connaissances, permettant éventuellement de rattraper ou de compléter les diagnostics. L'exome nous semble ainsi une technique qui à sa place en oncogénétique.

x28538 : Identification d'une mutation pathogène du gène RBM8A par NGS dans le syndrome de West

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sarah Berrada (1), Amal Tazzite (2), Hind Dehbi (3, 4)

1. laboratoire de génétique médicale , Centre Hospitalier Universitaire IBN Rochd, Casablanca, Maroc
2. - Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc
3. service de génétique médical , CHU Casablanca, casablanca, Maroc
4. laboratoire de Pathologie Cellulaire et moléculaire. Faculté de médecine et pharmacie Casablanca., Faculté de Médecine et de pharmacie Casablanca, casablanca, Maroc

Mots clefs : Gène RBM8A, épilepsie, séquençage d'exome.

Résumé :

Le développement du cortex cérébral est le résultat d'une prolifération, d'une différenciation, et d'une migration des progénitures nerveuses (PN). Des perturbations du développement cortical sont en rapport avec des troubles du spectre autistique et des troubles neurodéveloppementaux. Nous allons présenter le cas d'un patient présentant une mutation pathogène du gène *RBM8A* suivi pour un syndrome de West résistant au traitement médical.

Il s'agit d'un nourrisson âgé de 2 ans, issu d'un mariage non consanguin, grossesse et accouchement sans incidents. On note la survenue au troisième jour de vie d'une crise d'épilepsie suite à un épisode d'hypoglycémie et à l'âge de six mois la survenue de spasme avec une absence d'anomalies à l'électroencéphalogramme. L'évolution est marquée par l'apparition de plusieurs épisodes d'absence diagnostiqués comme étant un syndrome de West avec une IRM cérébrale normale. Une analyse d'exome a été réalisée et a révélé la présence d'un variant pathogène du gène *RBM8A* : NM8005105.4 : c.-21G > A, à l'état hétérozygote.

Le gène *RBM8A*, de localisation chromosomique 1q21.1, code pour la protéine RBM8A (RNA-binding protein 8A) fortement exprimée dans les zones sous-ventriculaires du cortex embryonnaire précoce, elle fait partie du complexe EJC (exon-junction complex). C'est une protéine de liaison à l'ARNm, impliquée non seulement dans la désintégration de l'ARNm à médiation non-sens mais également dans la prolifération et la différenciation des PN. Un défaut de l'expression du gène *RBM8A* réduit la prolifération des PN et augmente leurs différenciations. Il a été démontré que le RBM8A participe à la régulation de nombreux gènes. Par conséquent, une perturbation de son fonctionnement peut être associée aux troubles neurodégénératifs, neuropsychiatriques et à des perturbations dans de nombreux processus fonctionnels et essentiels au développement neurologique précoce. Par conséquent, cette mutation pourrait être en rapport avec les troubles épileptiques observés chez notre patient et être cause de son phénotype.

C'est une présentation clinique nouvellement décrite pour les mutations pathogènes du gène *RBM8A*. La prise en charge de ce patient doit être complétée par une analyse moléculaire chez les parents, pour un conseil génétique adapté et une recherche de la probabilité de récurrence dans les grossesses à suivre.

Pièce jointe : Abstract Sarah 4.docx

x28541 : Spectre mutationnel du syndrome d'Alport dans une cohorte de familles Tunisiennes

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mariam El Younsi (1), Ridha Mrad (2, 1)

1. Laboratoire de Génétique Humaine, LR99ES10, Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar, 1007, Tunis, Tunisie., Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar, 1007, Tunis, Tunisie., Tunis, Tunisie
2. Service des maladies congénitales et héréditaires de tunis, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Syndrome d'Alport, Membrane basale glomérulaire, COL4A3, COL4A5, WES,

Résumé :

Introduction

Le syndrome d'Alport, est une néphropathie héréditaire progressive associée à des mutations des gènes *COL4A3*, *COL4A4* ou *COL4A5* codant pour des chaînes alpha du collagène de type IV. C'est une maladie hétérogène sur les plans cliniques et génétiques. Le diagnostic rapide sans errance diagnostic et la prévention de récurrence de cette pathologie nécessite la connaissance de son épidémiologie clinique et génétique moléculaire.

But : Le but de ce travail est de décrire les particularités épidémiologiques, cliniques et génétique de syndrome d'Alport en Tunisie.

Patients et Méthodes

Nous avons colligé 34 patients appartenant à 11 familles différentes présentant à la fois une protéinurie et une hématurie associée à une perte auditive ou des anomalies oculaires, ou des antécédents familiaux d'hématurie. Nous avons réalisé un séquençage de l'Exome entier (WES) les mutations pathogènes retrouvées ont été confirmées par séquençage Sanger.

Résultats :

Six nouvelles mutations et 3 mutations rapportés précédemment ont été détectées. Parmi ces nouvelles mutations 3 mutations ont été détectées dans COL4A5 et 3 dans COL4A3. Sept familles présentaient une hérédité autosomique récessive , avec mutations au niveau du gene Col4A3. Quatre familles avaient la forme dominante liée à l'X avec mutaion au niveau du gene Co4A5. On a pas detecté de forme autosomique dominante ou de forme avec mutation du gene Col4A4.

Conclusion :

Les formes autosomiques récessives sont relativement plus frequentes dans notre population que celles liées à l'X. Aucune forme autosomique dominante ni de forme liée a une mutation du gène Col4A4 n'a été retrouvée. Ces résultats sont importants pour éviter l'errance diagnostique , proposer un conseil génétique adéquat et aider determiner le statut des eventuels donneurs de rein.

x28542 : Etude clinique et génétique de l'angioœdème héréditaire : à propos de quatre familles tunisiennes

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Cyrine Adhoum (1, 2), Leith Belkahia (3), Ahlem Achour (1, 2), Claudia Ruivenkamp (4), Amira Zanati (1), Faouzi Maazoul (1), Frank Baas (4), Mohamed Salah Hamdi (3), Mustapha Belkahia (5), Ridha M'rad (1, 2), Mediha Trabelsi (1, 2)

1. Service des Maladies Congénitales et Héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Humaine (LR99ES10), Faculté de Médecine de Tunis, Université de Tunis El Manar , Tunis, Tunisie
3. Service de Médecine Interne B, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
4. Laboratoire de Diagnostic Génomique, Service de Génétique Clinique, Centre Médical de l'Université de Leiden , Leiden, Pays-Bas
5. Médecin , de libre pratique , Tunis, Tunisie

Mots clefs : Angioœdème héréditaire, C1 inhibiteur, Séquençage d'ADN à haut débit, gènes, conseil génétique

Résumé :

Introduction : L'angioœdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare, de transmission autosomique dominante. Sa prévalence est de 1/50000. Elle est secondaire dans 95% des cas à une mutation au niveau du gène *SERPING1* qui code pour l'inhibiteur de la C1 estérase. Cette protéine est impliquée dans la régulation de la perméabilité vasculaire et la modulation de l'inflammation. Elle se caractérise cliniquement par la survenue d'œdèmes sous-cutanés et/ou sous-muqueux transitoires et récidivants pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'étude immunologique repose sur l'analyse du C1 inhibiteur et le dosage de la fraction C4. L'objectif de ce travail est de caractériser cliniquement et génétiquement une série de quatre familles tunisiennes suivies pour AOH.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude clinique, immunologique et génétique de quatre patients tunisiens adressés au service des maladies congénitales et héréditaires de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis pour un AOH. L'étude moléculaire a été réalisée par séquençage d'ADN à haut débit (panel de gènes : *SERPING1*, *ANGPT1*, *F12*, *HS3ST6*, *KNG1*, *MYOF* et *PLG*).

Résultats : Il s'agit de deux hommes et deux femmes non apparentés, ayant des antécédents familiaux d'AOH. L'âge moyen d'apparition des œdèmes était de 28 ans et demi avec des limites d'âge de 16 ans à 40 ans. Les localisations des œdèmes étaient : les membres supérieurs (3/4), la face (2/4), le pharynx (1/4), l'abdomen (1/4), les testicules (1/4) et les membres inférieurs (1/4). Les épisodes survenaient avec une fréquence variant d'une fois par semaine à une fois par an avec une durée allant de deux à quatre jours.

L'étude immunologique réalisée chez 2/4 patients a montré un déficit en C1 inhibiteur avec fraction C4 basse chez les deux patients.

L'étude moléculaire a montré les deux mutations pathogènes : c.120_121del p.(Gly41Argfs*16) et c.889+1G > T au niveau du gène *SERPING1* chez deux patients parmi les quatre.

Conclusion : L'étude moléculaire nous a permis de confirmer le diagnostic chez deux patients, de programmer une prise en charge adéquate et de prodiguer un conseil génétique précis. L'absence de variation malgré la forte suspicion clinique pourrait être en rapport avec une délétion hétérozygote de certains exons ou de l'un des gènes étudiés. Une étude complémentaire par MLPA est nécessaire.

x28544 : Intérêts de l'exome en première intention dans le cadre de la polykystose rénale autosomique dominante

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

marine serveaux dancer (1), thomas robert (2), Radoslava Saraeva Lamri (3), laurent mesnard (4), laure raymond (3)

1. , biomnis, Lyon, France

2. Département de néphrologie, transplantation et urgence d'APHM, Hôpital de la Conception, APHM, marseille, France

3. département de génétique, biomnis, lyon, France

4. Hôpital Tenon, Département de néphrologie d'APHP.Sorbonne Université, APHP, paris, France

Mots clefs : Polykystose rénale, Rein, Exome

Résumé :

La polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD), est l'une des maladies rénales mendélienne les plus fréquente, caractérisée par le développement progressif de kystes rénaux, et peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale. Des manifestations extrarénales sont fréquentes. La maladie est la conséquence d'une mutation des gènes *PKD1* ou *PKD2* chez environ 78 % et 15 % respectivement des personnes atteintes. D'autres gènes ont été plus récemment identifiés, tels que *GANAB*, *DNAJB11* et *ALG8*. Le séquençage de *PKD1* est un défi technique, dû à l'existence de 6 pseudogènes ayant plus de 98% d'homologie avec les régions exoniques 1 à 33, et à la présence de motifs répétés et de régions riches en GC.

Nous abordons ici la question de la pertinence de réaliser un exome en première intention devant une polykystose rénale autosomique dominante.

684 exomes de patients incidents adultes, non apparentés présentant une atteinte néphrologique ont été reçus. L'ADN génomique a été extrait, les régions codantes de l'exome (37 mégabases) ont été enrichies avec le kit Twist Human Core Exome, puis séquencées en paired-end sur NextSeq500 (Illumina). Les séquences ont été analysées via un pipeline interne et le pipeline SeqOne v1.2,2018. La ségrégation des variants a été étudiée par technique ciblée chez les apparentés, le cas échéant.

Sur les 684 patients, 143 présentaient des kystes rénaux. Des variations pathogènes ou probablement pathogènes dans les gènes *PKD1*, *PKD2*, et *DNAJB11* ont été identifiées chez 26 patients, tous avec une néphropathie kystique ; avec respectivement 17 variants dans *PKD1*, 6 variants dans *PKD2* et 3 variants dans *DNAJB11*. Dans cette même cohorte 143 patients présentaient des kystes rénaux incluant les 26 patients mutés, soit 18.2%. Sur les 17 variants pathogènes rapportés dans *PKD1*, 14 (82%) sont compris dans les exons 1 à 33 et confirmés par une seconde technique. Par ailleurs, pour 5 des 26 patients diagnostiqués (19%) des données génétiques complémentaires ont été retrouvées, plus précisément dans les gènes *CFTR*, *DHCR7*, *HFE*, *F8* et *ACTA2*.

Notre approche exomique semble en mesure de mettre en évidence des variants pathogènes dans les gènes de l'ADPKD en cohérence totale avec le phénotype des patients, en particulier dans les régions complexes comme les exons 1 à 33 de *PKD1*, validé par une seconde technique. D'autre part, cette stratégie nous a permis d'observer des variations nécessitant un conseil génétique adapté (*CFTR*, *DHCR7*), ou des variations pathogènes pouvant expliquer le phénotype plus complexe du patient et permettant sa meilleure prise en charge (*F8*, *HFE* et *ACTA2*). Au vu de ces données préliminaires, la question de la réalisation d'un exome en 1^e intention chez les patients atteints de néphropathie, y compris kystique et dominante, mérite attention

x28545 : Intérêt de l'étude du gène *TREX1* en présence d'un phénotype rénal

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

marine serveaux dancer (1), thomas robert (2), Radoslava Saraeva Lamri (3), laurent mesnard (4), laure raymond (3)

1. , biomnis, Lyon, France

2. Département de néphrologie, transplantation et urgence d'APHM, Hôpital de la Conception, APHM, marseille, France

3. département de génétique, biomnis, lyon, France

4. Hôpital Tenon, Département de néphrologie d'APHP.Sorbonne Université, APHP, paris, France

Mots clefs : *TREX1*, maladie rénale, Exome

Résumé :

Les mutations du gène *TREX1* sont décrites dans différentes maladies, le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS) (faux-sens récessives), le lupus, l'encéphalite de Cree, la cryofibrinogénémie et la vasculopathie rétinienne avec leucoencéphalopathie cérébrale et manifestations systémiques (RVCLS) (variations décalage du cadre de lecture dominantes). La RVCLS, maladie autosomique dominante de l'adulte implique les microvaisseaux du cerveau et entraîne une dégénérescence du système nerveux central avec perte progressive de la vision, accident vasculaire cérébral, déficience motrice et déclin cognitif. Un sous-ensemble d'individus affectés présente une atteinte vasculaire systémique mise en évidence par un phénomène de Raynaud, une cirrhose micronodulaire et un dysfonctionnement glomérulaire. Nous rapportons ici deux patients pour lesquels un séquençage d'exome a été demandé par le néphrologue, en exploration de l'atteinte rénale.

L'ADN génomique a été extrait, les régions codantes de l'exome (33 mégabases) ont été enrichies avec le kit Twist Human Core Exome, puis séquencées en paired-end sur NextSeq500 (Illumina). Les séquences ont été analysées via un pipeline interne et le pipeline SeqOne v1.2,2018. La ségrégation des variants a été étudiée par technique ciblée chez les apparentés.

Dans notre cohorte néphrologique d'environ 700 patients, nous avons mis évidence deux variations pathogènes, chez des sujets non apparentés, dans le gène *TREX1* induisant une atteinte rénale.

La variation *TREX1*(NM_033629.6):c.718_721dup p.(Thr241AsnfsTer12) à l'état hétérozygote a été rapportée chez un homme quarantenaire ayant eu un accident vasculaire cérébral à 40 ans, présentant une insuffisance rénale chronique (IRC) de stade III, d'origine vasculaire, confirmée à la biopsie rénale, avec une hyalinose segmentaire et focale (HSF/FSGS), une microangiopathie thrombotique, une fibrose vasculaire hépatique, une hyperéosinophilie et une hyperthyroïdie, une thrombose de l'artère rétinienne.

La variation *TREX1*(NM_033629.6):c.797dup p.(Ser267GlufsTer58) à l'état hétérozygote a été retrouvée chez une femme trentenaire présentant une protéinurie, une hypertension, une IRC modérée, avec HSF à la biopsie rénale, et par ailleurs une diarrhée chronique, une cholestase, une cytolyse, une pancytopenie, et des antécédents familiaux rénaux du côté paternel.

Les deux patients présentés ont été adressés pour une exploration de leur maladie rénale. Réalisant l'exome dans cette indication, nous avons pu mettre en évidence des variations pathogènes dans le gène *TREX1* pouvant expliquer leurs phénotypes. Le gène *TREX1* est décrit essentiellement dans des tableaux neurologiques lourds, cependant une RVCLS peut affecter le rein. Il est donc à envisager que la présentation clinique initiale associée aux mutations décalant le cadre de lecture ne soit pas neurologique, mais parfois rénale, et que l'exploration du gène *TREX1* soit utile pour les patients atteints de maladie rénale d'origine indéterminée.

x28546 : Les malformations du corps calleux et caractérisation cytogénétique de la région chromosomique 1q à propos de 3 cas.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Bochra Khadija (1), Soumaya Mougou-Zereli (2), Ali SAAD (3), Wafa Dahleb (4), Hamza Hadj abdallah (2), Neziha Gouider-Khouja (5), Saoussen Abroug (6)

1. Laboratoire de Cytogénétique, Génétique moléculaire et Biologie de la Reproduction Humaines CHU Farh, institut supérieur de biotechnologie de Monastir, Monastir, Tunisie
2. Laboratoire de Cytogénétique, Génétique moléculaire et Biologie de la Reproduction Humaines CHU Farh, Faculté de Médecine de Sousse, Sousse, Tunisie
3. Laboratoire de Cytogénétique, Génétique moléculaire et Biologie de la Reproduction Humaines CHU Farh, Faculté de Médecine de Sousse, Sousse, Tunisie
4. Laboratoire de Cytogénétique, Génétique moléculaire et Biologie de la Reproduction Humaines CHU Farh, institut supérieur de biotechnologie de Monastir, Monastir, Tunisie
5. Institut National de Neurologie de Tunis, Faculté de médecine de Tunis, Tunis, Tunisie
6. service de pédiatrie hôpital universitaire sahloul, Faculté de Médecine de Sousse, Sousse, Tunisie

Mots clefs : malformation du corps calleux, malformation cérébrale, anomalies chromosomiques, région 1q.

Résumé :

Les malformations du corps calleux présentent les malformations cérébrales les plus fréquentes en diagnostic prénatal. Elles sont classiquement subdivisées en agénésie complète ou partielle et hypoplasies. Leur prévalence est estimée à 1/4000 naissances. Les causes sont variables, comprenant des anomalies génétiques ou exogènes.

Un large spectre clinique est associé aux MCC. Elle peut être soit isolée, soit associée à d'autres malformations cérébrales et/ou extra-cérébrales.

Nous rapportons dans ce travail 3 patients qui présentent des MCC associées ou pas à des malformations cérébrales, une dysmorphie faciale, un retard psychomoteur. La CGH array a montré des réarrangements au niveau du bras long du chromosome 1. Les deux premiers patients avaient des délétions chacune au niveau de 1q43q44 et 1q42q43 d'une taille de 2.7Mb et 11.7 Mb respectivement. Le troisième patient avait une duplication en 1q31.1 de près de 1,8 Mb comportant le gène *BRINP3*. Ce dernier gène est fortement exprimé dans le cerveau mais aucune implication dans les MCC n'a été confirmée. Les régions délétées comportent les gènes *PLD5*, *FMN2*, *AKT3* et *ZNF238*. Les protéines *PLD5* et *ZNF238* jouent un rôle dans la régulation transcriptionnelle et peuvent avoir un effet de régulation sur les gènes voisins. *FMN2* a toujours été associé à une infertilité inexplicée mais puisqu'il est hautement exprimé dans le SNC, nous suggérons qu'il soit étroitement lié aux anomalies du CC. Alors que *AKT3* semble être exclue de cette pathologie.

Ces résultats confirment la grande hétérogénéité génétique des MCC. La confirmation des fonctions des gènes candidats et leurs corrélation génotype-phénotype seraient nécessaires.

Pièce jointe : Abstract Bochra Khadija .docx

x28548 : Analyse moléculaire et clinique de 44 patients Chiliens atteints d'Amaurose Congénitale de Leber.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Angée Clementine (1), René Moya (2), Julie Boddaert (1), Isabelle Perrault (1), Jean-Michel Rozet (1), Lucas Fares Taie (1)

1. Laboratory of Genetics in Ophthalmology (LGO), INSERM UMR1163 Imagine - Institute of genetic diseases, Paris, France

2. Servicio de Oftalmología, Centro de la Visión, Santiago, Chili

Mots clefs : Amaurose Congénitale de Leber, Chili ; Dystrophie rétinienne ; Panel ciblé.

Résumé :

L'Amaurose Congénitale de Leber (ACL) et les autres dystrophies rétinienne sévères et précoces apparentées représentent la première cause de malvoyance incurable de l'enfant. Elles sont variables sur les plans clinique, génétique et physiopathologique. Le plus souvent, elles sont récessives autosomiques et non-syndromiques. Mais elles peuvent être également, bien que rarement, dominantes autosomiques et il n'est pas rare qu'elles soient le signe initial de maladies pluri-organiques, touchant en particulier le système nerveux central, le rein et/ou le squelette (maladies neuro-métaboliques, ciliopathies). L'identification des gènes responsables et l'établissement de corrélations génotype-phénotype ont transformé la prise en charge de ces maladies ; la connaissance du génotype permet aujourd'hui de prédire l'évolution des dysfonctions visuelles et la survenue d'atteintes extra-oculaires qui peuvent être très graves. De plus, depuis la mise sur le marché en 2017 d'un produit de thérapie génique pour traiter une des formes de la maladie, d'autres produits similaires sont en cours de développement. Le diagnostic moléculaire exhaustif des gènes identifiés est aujourd'hui rendu possible par le séquençage à haut débit automatisé mais, malgré l'importance du génotypage pour la prise en charge et le traitement de cette maladie, celui est souvent inaccessible dans les pays en voie de développement.

Ici, nous rapportons les résultats d'une étude portant sur une cohorte de 44 malades de 41 familles recrutées au Chili. Celle-ci a permis d'identifier le gène causal dans 38/41 familles, ce qui a conduit à un taux de détection de 92.7 %, ce qui est supérieur à la moyenne en France et dans les autres pays où des études similaires ont été rapportées (environ 80%). Le gène *CRB1* est de loin le gène le plus fréquemment en cause (39%), suivi par *RDH12* (12%) et *LCA5* (10%). Cette distribution diffère de celle observée dans la population Française où les gènes *CEP290* et *GUCY2D* sont largement majoritaires. Notons qu'aucun des malades chiliens étudiés n'était porteur de mutations du gène *RPE65* pour lequel une thérapie génique est actuellement sur le marché. Enfin, trois malades non apparentés étudiés étaient porteurs de variants de classe 4 et/ou 5 dans des gènes prédisant la survenue d'atteintes extraoculaires (*ALMS1* n = 2 et *IQCB1* n = 1 ; 3/41, 7%).

Le travail présenté ici représente la plus grande étude moléculaire de patients chiliens atteints d'ACL, reflétant ainsi l'épidémiologie moléculaire de la maladie au Chili. Les données moléculaires de cette étude permettront la mise en place d'un conseil génétique fiable ainsi qu'un suivi personnalisé, en particulier sur le plan des fonctions extraoculaires dont la surveillance sera réservée aux seuls enfants à risque d'atteintes systémiques.

x28549 : Comment le mesurer objectivement le rôle respectif du hasard et de l'hérédité dans la variabilité d'une anomalie du développement ?

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Marc Jeanpierre (1)

1. Génétique, Université de Paris, Paris, France

Résumé :

La variabilité phénotypique intrafamiliale est évidente pour les maladies dominantes, en particulier pour celles qui prédisposent aux anomalies du développement. L'observation de discordances entre jumeaux monozygotes, mais aussi les études familiales suggèrent que pour un génotype particulier un spectre de phénotypes sera attendu. Plus généralement, nous savons que des mutations considérées comme pathogènes sur des gènes critiques peuvent être retrouvées chez personnes âgées dont la bonne santé a été soigneusement vérifiée ; quantifier la pénétrance des variants a donc un intérêt certain, mais requiert la mesure du caractère délétère sur un nombre connu de générations.

Pour cela, il est possible de reconstituer le graphe représentant les liens ancestraux en utilisant le raccourcissement progressif et aléatoire des haplotypes entourant un variant, mais ce n'est simple que pour de très petits échantillons, car la complexité du calcul augmente vertigineusement avec la taille de l'échantillon. Ces difficultés algorithmiques ne doivent pas nous dissuader d'utiliser les haplotypes comme outil, car pouvoir mesurer la pression de sélection sur une variation peut s'appliquer à toute séquence autant codante que non-codante, une universalité de grand intérêt. C'est peut-être le meilleur outil pour étudier une région génétique en bloc, et non la mutation d'une seule base.

Les difficultés ne se limitent pas à un problème de taille d'échantillon et de calculabilité, mais proviennent de la nature même de la sélection génétique. Les recombinaisons, essentielles dans le maintien de l'intégrité d'un génome, comme le montre par exemple l'histoire bien connue du chromosome Y, ont une image bien différente selon que l'on se place localement ou une l'échelle plus large dans la population. La sélection génétique qui détermine le renouvellement des séquences et le cycle de vie des mutations pèse sur la probabilité de recombinaison apparente qui de ce fait n'est plus indépendante du graphe.

La question initiale est celle du hasard dans le développement. Le développement d'un être humain se déroule heureusement le plus souvent normalement ; les malformations sévères étant peu fréquentes, un déterminisme génétique fort pourrait être attendu : moins de variation = moins d'erreur. Ce n'est manifestement pas ce que l'on observe, la variabilité phénotypique d'une mutation est la règle, avec des nuances selon le gène concerné. La sélection porte sur les séquences (sélection directe), mais aussi sur les mécanismes qui permettent d'éviter l'inévitable dérive engendrée par les très nombreuses petites variations (sélection indirecte). Les graphes ancestraux sont une image de la sélection des caractères délétères, n'ont pas la même structure selon la répartition du déterminisme et du hasard. L'algèbre permettant de reconstituer ces graphes, et donc de dépasser les simples corrélations dont nous voyons tous les jours les limites, est donc pertinente pour la génétique.

x28551 : Implication du polymorphisme rs972283 du gène KLF14 dans le diabète de type 2

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sabrina Oueslati (1), Manel Zouaoui (1), Sondess Hadj Fredj (2), Amal Guesmi (1), Houda Bouhajja (3), Malek Dabboussi (1), Rahma Mahjoub (4), Sana Hammami (5), Taieb Messaoud (6), Amina Bibi (4)

1. Laboratoire de biologie clinique- Unité de recherche 17SP10 : Biologie moléculaire appliquée à l'étude des hyperlipoprotéïnémies, diabète et hormones- Institut National de Nutrition et de Technologie Alimentaire -Tunis- Tunisie., Faculté des Sciences de Tunis (FST), TUNIS, Tunisie
2. Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire - Laboratoire de recherche LR00SP03 -Hôpital d'enfants Béchir Hamza -Tunis - Tunisie., Faculté des sciences de Tunis (FST), TUNIS, Tunisie
3. Laboratoire De Biologie Clinique-Unité De Recherche 17sp01: Biologie Moléculaire Appliquée À L'étude Des Hyperlipoprotéïnémies, Diabète Et Hormones-Institut National De Nutrition Et De Technologie Alimentaire , Laboratoire De Biologie Clinique-Unité De Recherche 17sp01: Biologie Moléculaire Appliquée À L'étude Des Hyperlipoprotéïnémies, Diabète Et Hormones-Institut National De Nutrition Et De Technologie Alimentaire , Tunis, Tunisie
4. Laboratoire de biologie clinique- Unité de recherche 17SP10 : Biologie moléculaire appliquée à l'étude des hyperlipoprotéïnémies, diabète et hormones- Institut National de Nutrition et de Technologie Alimentaire -Tunis- Tunisie., Faculté de Pharmacie de Monastir, Tunisie, TUNIS, Tunisie
5. Laboratoire De Biologie Clinique-Unité De Recherche 17sp01: Biologie Moléculaire Appliquée À L'étude Des Hyperlipoprotéïnémies, Diabète Et Hormones-Institut National De Nutrition Et De Technologie Alimentaire , Faculté de Pharmacie de Monastir, Tunisie, Tunis, Tunisie
6. Laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire - Laboratoire de recherche LR00SP03 -Hôpital d'enfants Béchir Hamza -Tunis - Tunisie., Faculté de Pharmacie de Monastir, Tunisie, TUNIS, Tunisie

Mots clefs : rs972283,gène KLF14, diabète de type 2

Résumé :

Le diabète de type 2 (DT2) est considéré aujourd'hui comme un problème de santé publique majeur. Il représente l'une des pathologies les plus fréquentes et sa prévalence continue d'augmenter de façon importante. Il constitue actuellement une cause importante de mortalité. Les complications dégénératives liées au diabète sont très graves telles que les maladies coronariennes, l'insuffisance rénale, la rétinopathie diabétique. Ces complications sont néanmoins susceptibles d'être évitées ou tout au moins retardées par un traitement adéquat. De ce fait, plusieurs études de par le monde se sont intéressées à des facteurs de risque du diabète dans le but de mieux décortiquer la physiopathologie de cette maladie. Dans notre étude nous nous sommes intéressés à l'étude de l'association entre le polymorphisme rs972283 du gène *KLF14* et le diabète de type 2 chez une population diabétique de type 2.

Notre étude a porté sur 98 sujets diabétiques de type 2 et une population témoin de 95 sujets sains. Les patients ainsi que les témoins étudiés ont bénéficié d'un dosage de la glycémie, du cholestérol total, des triglycérides, du HDL cholestérol et du LDL cholestérol, de la créatinine, de la CRP, de l'hémoglobine A1c (HbA1c), de l'insuline, ainsi que de la 25(OH) vitamine D3. Le génotypage du polymorphisme rs972283 a été réalisé moyennant la technique HRM et le séquençage direct.

L'étude statistique a révélé une différence significative entre les deux populations au niveau de la glycémie, l'HbA1c, le Cholestérol total, les triglycérides, la CRP, l'insuline ainsi que la vitamine D.

La distribution génotypique était comparable entre les deux populations analysées. Une différence significative a été notée dans la distribution allélique des deux populations ($p=0.02$

OR= 0.614, 95% CI= [0.396-0.951]). En classant la population diabétique selon les génotypes : AA+AG vs GG, une différence significative a été notée pour la glycémie et la calcémie ($p=0.012$ et $p=0.03$). Il semble donc que le polymorphisme rs972283 intervient dans le métabolisme glucidique chez les patients diabétiques.

Le diabète de type 2 est une maladie complexe et multifactorielle. Les facteurs de prédisposition sont multiples, interagissant entre eux mais aussi avec les différents facteurs de l'environnement aboutissant à une grande variabilité du phénotype et à des réponses thérapeutiques personnalisées. L'élucidation de ces différents acteurs et l'identification de nouveaux gènes grâce aux outils de criblage moléculaire devraient permettre d'aboutir à une médecine personnalisée pour chaque patient.

« Ce projet est effectué dans le cadre du dispositif MOBIDOC, financé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique à travers le projet PromESsE et géré par l'ANPR »

x28555 : Un exemple d'atteintes extra aortiques chez une famille présentant une mutation sur le gène SMAD3

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sabrina JADOUI (1)

1. Cardiologie Marfan, 20BCH10, Paris, France

Résumé :

Introduction

Des mutations sur le gène SMAD3 ont été identifiées comme responsable d'anévrisme de l'aorte, de dissection de l'aorte d'une tortuosité artérielle ainsi que des anomalies squelettiques notamment des arthroses précoces, des atteintes cutanées et des caractéristiques craniofaciales légères.

Le gène SMAD3 code pour une protéine impliquée dans la voie de signalisation TGF- β qui est essentiel à la transmission du signal TGF- β 1,2,3. Les mutations SMAD3 conduisent à une expression aortique accrue de plusieurs acteurs clés de la voie du TGF- β , dont SMAD3.

Nous présentons l'exemple d'une famille présentant une mutation sur le gène SMAD3 (p.Gly245Arg), et ses conséquences pour le suivi cardiovasculaire et rhumatologiques des patients.

Cette observation pose la question du suivi clinique, des interventions chirurgicales préventives en fonction du sexe et de la nécessité d'un examen rhumatologique complet.

Matériels et méthodes

Parmi tous les patients vu au moins une fois dans le Centre de Référence pour le syndrome de Marfan, ceux avec la mutation p.Gly245Arg, C.733G>A située dans l'exon 6 du gène SMAD3, ont été sélectionnés. Il y a une différence physicochimique modérée entre la glycine et l'arginine. Cette mutation touche un résidu hautement conservé, consensus des domaines MH2. Elle n'est pas présente dans les bases de données de population (ExAC GnomAD), elle a été observée chez des individus présentant une TAA (PMID: 24804794 GJ, 29444731, Invitae) et elle est présente sur la base de données ClinVar (Variation ID: 213762). L'analyse structurale interne indique que cette variante provoque une diminution significative de la stabilité structurale de SMAD3 (Qin BY et al. Genes Dev. 2002 Aug;16(15):1950-63; Ambry internal data).

Tous nos patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque et d'un examen rhumatologique ou pédiatrique et la majorité de nos patients ont bénéficié d'une radiographie.

La sévérité de l'atteinte est définie par:

- * La survenue d'une dissection aortique, un antécédent de chirurgie aortique préventive et/ou la présence d'une dilatation aortique. (description du Z score°
- * La présence d'atteintes rhumatologiques sur le plan clinique et radiographique.
- * La présence d'atteintes sur les radiographies.

L'analyse de biologie moléculaire a été réalisée par un séquençage NGS d'un panel de 28 gènes incluant le gène SMAD3 chez le cas index et par séquençage Sanger chez les apparentés.

Résultats

Dans la cohorte du Centre de Référence Maladie Rare (CRMR), 11 patients issus d'une même famille sont porteurs de la mutation p.Gly245Arg. L'analyse génétique a été faite suite à une dissection de l'aorte dans la famille à 42 ans. Notre population est faite de 7 Femmes 4 Hommes âgé entre 27 à 67 ans.

Pièce jointe : abstract SMAD3.pdf

x28556 : Etude d'association entre les traits liés à la physiologie des femmes et la dysplasie fibromusculaire

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

SAYOUD-SADEG INES (1), Takiy Berrandou (2), Nabila Bouatia-Naji (3)

1. , INSERM, PARIS 15, France

2. , Université d'Aarhus, Danemark, Danemark

3. , INSERM, PARIS, France

Mots clefs : Dysplasie fibromusculaire, Polygenic risk score (PRS), genome-wide association studies (GWAS)

Résumé :

Introduction. La dysplasie fibromusculaire (FMD) est une pathologie artérielle caractérisée par des sténoses des artères de moyens calibres (ex. artère rénale). Elle est souvent diagnostiquée suite à un accident vasculaire cérébral ou un syndrome coronarien aigu. Elle suit un modèle génétique complexe et polygénique. Elle touche principalement des femmes d'âge moyen qui représentent ~80% des patients indiquant un rôle potentiel à l'exposition hormonale. Pour compenser le manque de données prospectives sur l'exposition hormonale chez les patients, nous proposons de tester l'association de scores génétiques calculés à partir d'études d'associations génomiques (GWAS) disponibles pour des traits liés à la fonction hormonale des femmes et le risque génétique de la FMD.

Méthodes. Nous avons généré des scores polygéniques (PRS pour polygenic risk score) en sommant les allèles de risques d'un individu pondérés par leur β pour 9 seuils de significativité ($p < 0.5$, $p < 0.4$, $p < 0.3$, $p < 0.2$, $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 10^{-3}$, $p < 10^{-5}$, $p < 5 \times 10^{-8}$). Nous avons utilisé des données issues des GWAS disponibles dans l'étude UK Biobank, une très grande cohorte épidémiologique britannique. Les traits utilisés pour générer les PRS étaient le niveau circulant de testostérone chez les femmes ($N=154\,364$), l'âge de puberté ($N=188\,644$) et l'âge de ménopause ($N=111\,593$). Les scores ont ensuite été testés pour l'association avec la FMD dans 3 études GWAS : FR (646 cas et 1487 témoins), POL (125 cas et 95 témoins) et FEIRI (344 cas et 615 témoins). L'association entre les 27 PRS et la FMD a été testée par régression logistique dans les 3 études séparément, puis par méta-analyse totalisant 915 cas et 1714 témoins.

Résultats. Le PRS calculé au seuil $P < 10^{-5}$ à partir de la GWAS de la testostérone circulante chez les femmes serait associé avec un risque significatif de FMD (OR=1.12 pour chaque augmentation d'un écart-type de PRS, 95%IC=1.01-1.22, $P=0.03$), indiquant ainsi un risque potentiellement accru chez les femmes génétiquement prédisposées à avoir un niveau élevé de testostérone. Nous avons également obtenu une association entre le PRS de l'âge de la puberté et la FMD (PRS $P < 10^{-3}$, OR=0.90 pour chaque augmentation d'un écart-type de PRS, 95%IC=0.82-0.99, $P=0.03$). Ce résultat indique un rôle potentiellement protecteur de la prédisposition génétique à un âge de puberté plus tardif. Cependant, nous n'avons observé aucune association entre les PRS de l'âge de la ménopause et la FMD.

Conclusion. Notre étude basée sur l'approche des PRS nous a permis de décrire des liens génétiques entre les niveaux circulants de testostérone et l'âge de puberté et le risque de FMD. L'exploration par des approches analytiques complémentaires, notamment par la randomisation mendélienne bidirectionnelle en cours, nous permettra d'affiner ces liens prometteurs pour mieux cerner les causes d'un pourcentage plus important de femmes parmi les patients atteints de FMD.

x28557 : WNT11 : un nouveau gène associé à l'ostéoporose d'apparition précoce

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Caroline CAETANO DA SILVA (1), Thomas EDOUARD (2), Mélanie FRADIN (3), Manon RICQUEBOURG (4), Marion AUBERT-MUCCA (2), Ratish RAMAN (5), Jean Pierre SALLES (6), Valerie CHARON (7), Pascal GUGGENBUHL (8), Marc MULLER (5), Martine COHEN-SOLAL (9), corinne COLLET (10)

1. Service de Rhumatologie Inserm 1132, Hôpital Lariboisière, Paris, France
2. Unité d'Endocrinologie, Maladies Osseuses et Génétique Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse, Toulouse, France
3. Service de génétique clinique, centre de référence des anomalies du développement de l'Ouest, CHU Rennes, Rennes, France
4. Inserm 1132, Bioscar, hôpital Lariboisière, Paris, France
5. Laboratory for Organogenesis and Regeneration (LOR), GIGA-Research, Liège University, Liège, Belgique
6. Unité d'Endocrinologie, Maladies Osseuses et Génétique Hôpital des Enfants, CHU Toulouse, Toulouse, France
7. Département de radiologie, CHU de Rennes, Rennes, France
8. Service de Rhumatologie, CHU de Rennes, Rennes, France
9. Service de Rhumatologie Inserm 1132, Hôpital Lariboisière, PARIS, France
10. Département de Génétique, Inserm 1132, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Mots clefs : WNT11, Wnt pathways, osteoporose, WNT3A.

Résumé :

L'ostéoporose d'apparition précoce ou Early-onset osteoporosis (EOOP) est une maladie rare monogénique définie par une densité minérale osseuse (DMO) basse qui entraîne un risque accru de fractures chez les enfants et les jeunes adultes. Bien que plusieurs gènes responsables aient été identifiés, l'étiologie génétique EOOP reste non résolue dans la majorité des cas. Le séquençage de l'exome a révélé une mutation hétérozygote *de novo* dans *WNT11* (NM_004626.2:c.677_678dup p.Leu227Glyfs*22) chez un garçon de 4 ans avec une DMO basse et des fractures. Nous avons également identifié dans *WNT11*, un variant faux-sens hétérozygote (NM_004626.2:c.217G > A p.Ala73Thr) chez une femme de 51 ans et sa mère, et un variant faux-sens hétérozygote (NM_004626.2:c.865G > A p.Val289Met) chez une femme de 61 ans. Ces trois patients présentaient une fragilité osseuse. La lignée cellulaire U2OS porteuse de la délétion hétérozygote *WNT11* (NM_c.690_721delfs*), générée par CRISPR-Cas9, a montré une prolifération cellulaire augmentée (+30 %), par rapport à la lignée cellulaire U2OS sauvage ainsi qu'une différenciation ostéoblastique diminuée (-80 %). La transcription des gènes des voies Wnt canoniques et non canoniques est inhibée dans les cellules mutées, mais un traitement par WNT11 recombinant restaure l'expression des gènes cibles des voies Wnt. De plus, nous avons observé que la voie wnt canonique (wnt/ β -caténine) dans les cellules mutées est non activée en présence de WNT3A, ligand spécifique de cette voie. L'association WNT11 et WNT3A est nécessaire pour la translocation de la β -caténine vers le noyau. Nos résultats suggèrent que la voie non canonique contrôle la voie canonique. En conclusion, nous décrivons pour la première fois que le gène *WNT11* est associé à l'EOOP par inhibition des voies canoniques et non canoniques de Wnt.

x28558 : Identification par séquençage de l'exome entier d'une nouvelle mutation pathogène du gène *ST3GAL5* dans une famille marocaine atteinte du syndrome 'salt and pepper'.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Maryem Sahli (1), Abdelali Zrhidri (2), Imane Cherkaoui Jaouad (3), Youssef El Kadiri (3), Abdelaziz Sefiani (3), Stéphan Kemeny (2), Grégory Egéa (2), Yassine Nouini (4), Maryem Sahli (1)

1. Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, Centre de génomique humaine, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V Souissi, Rabat., rabat, Maroc
2. Département de génétique médicale, Gen-Bio membre du groupe Inovie, Clermont-Ferrand, France., Département de génétique médicale, Gen-Bio membre du groupe Inovie, Clermont-Ferrand, France., Clermont-Ferrand, France
3. Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, Centre de génomique humaine, Faculté de médecine et pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc, rabat, Maroc
4. Urologie A, Hôpital Ibn Sina, CHU Ibn Sina de Rabat., Urologie A, Hôpital Ibn Sina, CHU Ibn Sina de Rabat., rabat, Maroc

Mots clefs : 'Salt & Pepper' syndrome, Whole exome sequencing, *ST3GAL5* gene, Moroccan family.

Résumé :

Abstract

Background: 'Salt & Pepper' syndrome is an autosomal recessive condition characterized by severe intellectual disability, epilepsy, scoliosis, choreoathetosis, dysmorphic facial features and altered dermal pigmentation. 'Salt & Pepper' is caused by homozygous or compound heterozygous mutations of the *ST3GAL5* gene.

Case presentation: We report the case of three siblings observed on consanguineous family. The diagnosis of 'Salt & Pepper' syndrome was made, based on severe intellectual disability, epilepsy with absence of speech, decreased eye contact, irritability and choreoathetosis. In our study, whole exome sequencing was performed on one brother and sister affected and the parents unaffected. The analysis revealed a novel, homozygous missense mutation (c. 674C > T) in exon 5 of the *ST3GAL5* gene, resulting from p.Ala225Val (NM_003896.3). Whole exome sequencing data was further validated using Sanger sequencing by designing the primers of the identified mutation. Moreover this mutation was found homozygous for the other brother affected.

Conclusion: This cases expanded the clinical and genetic spectrum of ultra-rare disease, Salt and Pepper Syndrome with *ST3GAL5* mutation. The identification of the genetic substrate in this family confirmed the clinical diagnosis of 'Salt & Pepper' syndrome and allowed us to provide them an appropriate management and genetic counseling.

Pièce jointe : abstract salt and peper assises.docx

x28559 : Isochromosome Xq et Syndrome de Turner

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sarah Berrada (1), Rachida Errahli (1), Nora Imelloul (1), Amal Tazzite (2), Hind Dehbi (3, 4)

1. laboratoire de génétique médicale , Centre Hospitalier Universitaire IBN Rochd, Casablanca, Maroc
2. - Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc
3. service de génétique médical , CHU Casablanca, casablanca, Maroc
4. laboratoire de Pathologie Cellulaire et moléculaire. Faculté de médecine et pharmacie Casablanca., Faculté de Médecine et de pharmacie Casablanca, casablanca, Maroc

Mots clefs : Syndrome de Turner, monosomie, mosaïque cellulaire, isochromosome X

Résumé :

Le Syndrome de Turner (ST), résulte d'une absence partielle ou totale d'un chromosome X chez la femme. La forme la plus fréquente se présente par une monosomie du X : 45,X . Nous allons présenter le profil phénotypique d'un syndrome de Turner en mosaïque.

Il s'agit d'une patiente âgée de 24 ans, qui présente une aménorrhée primaire avec un retard statural à -3,5DS, un visage triangulaire, des fentes palpébrales anti mongoloïde, un philtrum long, des dents mal implantées et un rétrognatisme, une basse implantation des cheveux au niveau de la nuque, une dépression sternale centrale et des seins stade 3 de tanner au niveau thoracique, une pilosité pubienne horizontale peu développée de stade 2 de tanner, un cubitus valgus radial bilatéral, un lymphoedème du dos des mains, au niveau dorsale une scoliose dorsale, au niveau dermique des nævi pigmentaire multiples sur le visage, l'avant-bras et le thorax. Un caryotype constitutionnel standard a été réalisé objectivant un syndrome de Turner en mosaïque : mos 45,X[28]/46,X,i(X)(q10)[72]. La recherche moléculaire du gène SRY s'est révélée négative et le bilan malformatif n'a pas apporté de particularités. Un conseil génétique a été réalisé et un suivi hormonal et psychiatrique est en cours.

Le diagnostic précoce du ST est important, il permet l'identification des anomalies congénitales et acquises, afin de donner des traitements hormonaux pour augmenter la taille finale et accentuer les caractères sexuels secondaires à l'âge chronologique adéquat, évitant ainsi d'autres dommages à la santé du patient. Le diagnostic n'est pas toujours évident, mais doit être activement recherché devant toute patiente avec des symptômes évocateurs. Le phénotype du ST est très polymorphe, et la cartographie chromosomique peut allier d'une monosomie homogène, qui reste la forme la plus fréquente (40 à 60% des cas) à une mosaïque complexe pouvant contenir des séquences de l'Y ce qui augmente le risque de développer un gonadoblastome, tumeur à haut niveau de malignité.

L'isochromosome du bras long de X (i(Xq)) résultent d'une division transversal et d'une recombinaison entre les deux bras long, et donc une haploinsuffisance de nombreux gènes qui échappent à l'inactivation de l'X qui se trouve sur le bras court de X notamment le gène *KDM6A*, qui en résulte des manifestations auto immunes par une perturbation de l'immunité à médiation cellulaire. C'est manifestation auto-immuns son plus fréquemment observé dans le cas d i(Xq).

Le diagnostic précoce est souhaitable en cas d'un ST afin de prodiguer un accompagnement médical pour un bon développement statural et pubertaire et d'assurer une meilleure prise en charge des malformations, essentiellement cardiaques notamment une coarctation de l'aortique, et des perturbations endocriniennes fréquemment observé lors de i(Xq).

Pièce jointe : Abstract Sarah 1 (2) (1).docx

x28560 : Identification par séquençage nouvelle génération d'une mutation pathogène du gène WFS1 chez une famille marocaine atteinte du syndrome de Wolfram.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Maryem Sahli (1), Abdelali Zrhidri (2), Youssef El Kadiri (3), Imane Cherkaoui Jaouad (3), Imad Boualaoui (4), Yassine Nouini (4), Abdelaziz Sefiani (3)

1. Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, Centre de génomique humaine, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V Souissi, Rabat., rabat, Maroc

2. Département de génétique médicale, Gen-Bio membre du groupe Inovie, Clermont-Ferrand, France., Département de génétique médicale, Gen-Bio membre du groupe Inovie, Clermont-Ferrand, France., Clermont-Ferrand, France

3. Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, Centre de génomique humaine, Faculté de médecine et pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc, rabat, Maroc

4. Urologie A, Hôpital Ibn Sina, CHU Ibn Sina de Rabat., Urologie A, Hôpital Ibn Sina, CHU Ibn Sina de Rabat., rabat, Maroc

Mots clefs : Wolfram syndrome, next-generation sequencing, WFS1 gene, Moroccan family.

Résumé :

ABSTRACT

Background: Wolfram syndrome is a rare autosomal recessive neurodegenerative disorder that affects 1/200,000 to 1/1,000,000 children. It is characterized by juvenile onset diabetes, optic nerve atrophy and other systemic manifestations. Symptoms of the disease arise mostly in early childhood with a high mortality rate due to severe neurological complications. Two causative genes have been identified in this syndrome ; the classical form is caused by autosomal recessive mutations of the WFS1 gene, and a smaller portion of patients has mutations in the *CIDS2* gene, which are responsible for autosomal recessive Wolfram syndrome 2 (WS2).

Case presentation: We report the case of a 28-year-old Moroccan boy born from consanguineous parents referred to the department of medical genetics at the National Institute of Health in Rabat. The diagnosis of Wolfram syndrome was made, based on insulin-dependant diabetes, optic nerve atrophy, sensorineural deafness, urological abnormalities and psychiatric illness. To establish the diagnosis at a molecular level, we performed next-generation sequencing in the index patient, which revealed compound heterozygous *WFS1* mutations: c.1113G>A (p.Trp371Ter) and c.1223_1224insGGAACACCTGGAGCCCTATGCCCATT (p.Phe408fs). This second variant has never been described in patients with Wolfram syndrome.

Conclusion: The identification of the genetic substrate in our patient confirmed the clinical diagnosis of Wolfram syndrome and allowed us to provide him an appropriate management and genetic counseling to his family.

Pièce jointe : abstract wolfram assises.docx

x28561 : Whole exome sequencing identifies a novel variant in SCN8A gene in a young Moroccan patient with epilepsy**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Ikhlass Boussakri (1), Wafaa Bouzroud (2), Amal Tazzite (1), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Casablanca, Maroc

2. Laboratoire de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca, Maroc

Mots clefs : Epilepsy, whole exome sequencing, SCN8A, KCNK4, incomplete penetrance, Moroccan patient**Résumé :**

Epilepsy is the most common neurological disorder, characterized by recurring seizures that occur spontaneously. It is clinically and genetically diverse, with various modes of inheritance. The complexity of epilepsy makes diagnosis, genetic counselling, prognosis prediction, and -in some cases- treatment decisions difficult. In clinical practice, Next Generation Sequencing (NGS) is a powerful tool for molecular identification of heterogeneous neurological disorders especially epilepsies.

Herein, we report the case of an 8-year-old Moroccan boy with epilepsy of unknown origin, intellectual disability, autism spectrum disorder and hyperactivity. The parents are non-consanguineous and a maternal family history of epilepsy (brother, uncle and 2 cousins) and abnormal psychomotor development has been reported. The patient presented a normal 46,XY karyotype and a normal Comparative Genomic Hybridization (CGH) profile. Whole-exome sequencing (WES) was performed and two novel heterozygous variants [c.512C>G (p.Ser171Trp); c.4499C>T (p.Pro1500Leu)] were identified in *KCNK4* and *SCN8A* genes, respectively. These genes were further analysed in parents; the targeted variant c.512C>G was confirmed in the father and identified as likely benign. However, the *SCN8A* mutation was detected in the mother and classified as a variant of uncertain significance. Thereby, this variant was inherited from the mother, with incomplete penetrance notion and was predicted to be probably damaging by Polyphen and disease causing by Mutation taster. It occurs in a highly conserved domain which could affect the function of the protein.

The *SCN8A* gene, located on chromosome 12q13, encodes the neuronal voltage-gated sodium channel Nav1.6 protein which regulate neuronal excitability. Pathogenic variants in this gene have been described in relation with infantile onset epilepsy and intellectual disabilities, both are inherited in an autosomal dominant manner. The variant c.4499 C>T could explain the phenotype of our patient.

These observations showed that WES is a powerful tool to detect all possible variants that will enrich the spectrum of genetic causes implicated in epilepsy with unknown aetiology. Moreover, the report of similar observations could confirm the pathogenicity of this variant, in order to better understand and establish effective care management for patients with similar phenotype.

Pièce jointe : Abstract Ikhlass.docx

x28562 : Etude moléculaire du syndrome de cockayne type 1 : recherche de la mutation maghrébine chez une série de patients tunisiens

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Melek Trigui (1, 2), Ahlem Achour (1, 2), Rym Meddeb (1, 2), Amira Zanati (1), Amani Chaouachi (1), Emna Ganouni (1), Faouzi Maazoul (1, 2), Ilhem Turki (3), Mediha Trabelsi (1, 2), Ridha Mrad (1, 2)

1. Maladies Congénitales et Héréditaires, Charles Nicolle Hospital, Tunis, Tunisie

2. Laboratoire de Génétique Humaine LR99ES10, Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie

3. Neurologie Pédiatrique, Institut National de Neurologie, La Rabta Tunis, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Le syndrome de Cockayne, ERCC8, Mutation, Séquençage

Résumé :

Introduction :

Le syndrome de Cockayne type 1 (CS1) (# 216400) est une maladie rare de transmission autosomique récessive. Sa prévalence dans le monde est de 1/200000. Elle se caractérise cliniquement par une dysmorphie faciale, une microcéphalie progressive, une déficience intellectuelle, un retard de croissance et une atteinte neurosensorielle. Il est secondaire à une mutation au niveau du gène *ERCC8*. Ce gène code pour la protéine CSA incriminée dans la voie de réparation de l'ADN par excision de nucléotides.

Le but de notre travail est de rechercher la mutation fondatrice (c.598_600del/insAA) rapportée dans la population maghrébine chez une série de neuf patients suivis pour suspicion d'un SC1.

Patients et méthodes :

Nous avons réalisé une étude clinique et moléculaire de neuf patients maghrébins suivis au service des Maladies Congénitales et Héréditaires, pour suspicion de CS1. L'étude moléculaire par séquençage Sanger de l'exon 7 du gène *ERCC8* (NM_000082.3), a été réalisée.

Résultats :

Il s'agit de cinq garçons et de quatre filles. Tous les patients présentaient les trois signes cliniques majeurs du SC1 à savoir le retard global du développement, le retard de croissance progressif et la microcéphalie (de -3DS à -8DS). La dysmorphie faciale était à type d'enophtalmie (9/9), de nez fin (7/9), d'oreilles larges (5/9) et d'anomalies dentaires (2/9). La cataracte, la photosensibilité cutanée, et la surdité étaient moins fréquents et retrouvés, respectivement chez 4/9, 3/9 et 2/9 patients.

L'imagerie cérébrale, effectuée chez tous les patients, a montré des calcifications des noyaux lenticulaires bilatérales (2/9), une atrophie cortico sous corticale (1/9) et des calcifications du lobe pariétal postérieur (1/9).

L'étude moléculaire a révélé le variant c.598_600del/insAA (p.Tyr200Lysfs*12) à l'état homozygote chez trois patients parmi les neuf.

Conclusion :

L'étude moléculaire nous a permis de confirmer le CS1 chez 3 patients, de leur prodiguer un conseil génétique adéquat et de proposer un diagnostic prénatal aux familles.

Ces résultats préliminaires pourraient orienter notre démarche diagnostique du CS1. Toutefois, la détermination de la fréquence de cette mutation fondatrice dans notre population nécessite l'élargissement de notre échantillon d'étude.

Pièce jointe : Résumé Poster Cockayne type1.docx

x28564 : Dissecting the autism-associated 16p11.2 locus identifies multiple drivers in brain phenotypes and unveils a new role for the major vault protein

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Perrine Kretz (1), Binnaz Yalcin (2)

1. Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology, IGBMC, UMR7104, U964, University of Strasbourg, CNRS, INSERM, Strasbourg, France

2. Genetics of Developmental Disorders Laboratory, University of Bourgogne Franche-Comté, Inserm UMR1231, Dijon, France

Résumé :

Using mouse genetic studies, we set out to identify which of the 30 genes causes brain size and other NeuroAnatomical Phenotypes (NAPs) at the autism-associated 16p11.2 locus, independently in male and female. To assess NAPs, we developed or acquired through collaboration single-gene heterozygous knockout mice, representing 20 unique genes of the 16p11.2 locus. For the remaining 10 genes, the germline transmission of the mutation failed despite multiple attempts or no mouse model was available during the course of the study. Here we show that multiple genes mapping to this region regulate brain size in contrast to previous studies, with female significantly less affected. Major Vault Protein (MVP), the main component of the vault organelle, is a highly conserved protein found in higher and lower eukaryotic cells, yet its function is not understood. While we find MVP expression highly specific to the limbic system, *Mvp* stood out as the top driver of NAPs, regulating the morphology of neurons, postnatally and specifically in male. Finally, we demonstrate that the double hemideletion *Mvp::Mapk3* rescues NAPs and alters behavioral performances, suggesting that MVP and ERK share the same pathway, *in vivo*. Our results highlight that sex-specific neuroanatomical mechanisms must be considered in neurological disorders such as autism and provide the first evidence for the involvement of the vault organelle in the regulation of the mammalian brain size.

Pièce jointe : 16p11.2.docx

x28566 : Identification d'un nouveau variant pathogène au niveau du gène CTCF responsable de déficience intellectuelle syndromique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Yasmina Elaribi (1), sana Karoui (1), Imen Rjeb (1), Syrine Hizem (1), Molka Sebai (1), Houweyda Jilani (1), Nourredine Cherif (2), Lamia Ben Jemaa (1)

1. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
2. Pédiatre, Libre pratique, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Déficience intellectuelle, CTCF, séquençage haut débit

Résumé :

Introduction:

Les troubles neuro-développementaux constituent un groupe très hétérogène tant sur le plan clinique que génétique. Plus que 1000 gènes sont décrits, jusqu'à ce jour, impliqués dans les formes monogéniques de ces troubles. Parmi ces gènes, le CCCTC-binding factor (*CTCF*), qui joue un rôle important dans l'organisation chromatinienne tridimensionnelle et dans l'expression de plusieurs gènes. Des mutations somatiques au niveau de ce gène ont été rapportés dans plusieurs types de cancers. Récemment, des mutations constitutionnelles au niveau de ce gène ont été décrites comme responsable d'un nouveau trouble neuro-développemental associant une déficience intellectuelle, un retard du développement psychomoteur, des troubles de l'alimentation et une microcéphalie.

Le spectre phénotypique de ce syndrome est non spécifique, et sa sévérité est très variable.

Nous rapportons le cas d'un patient présentant une déficience intellectuelle syndromique, porteur d'un nouveau variant au niveau du gène *CTCF*.

Observation clinique :

Il s'agit d'un patient de sexe masculin, âgé de 7 ans, adressé pour retard psychomoteur et retard staturo-pondéral.

L'examen clinique a objectivé la présence d'un retard de croissance à début intra-utérin avec un retard statural à -2,1 DS et une microcéphalie à -3,5DS. Le patient présentait une dysmorphie faciale avec un front haut, des sourcils fournis avec ébauche de synophris, une pointe bulbeuse du nez, une grande bouche avec des lèvres fines et une mauvaise dentition.

Le patient avait une épilepsie, bien équilibrée, qui a débuté à l'âge de 6 mois. Sur le plan cognitif, le patient présentait une déficience intellectuelle, avec un retard des acquisitions langagières.

L'étude moléculaire par séquençage de l'exome a objectivé la présence d'un variant au niveau du gène *CTCF* : NM_006565.4: c.2152C>T, p.(Pro718Ser) à l'état hétérozygote, de novo. Le variant est classé en probablement pathogène selon les critères de l'ACMG. C'est un variant non décrit dans la littérature. Il s'agit du premier variant faux-sens localisé en dehors du domaine en doigt de zinc, décrit au niveau du gène *CTCF*.

Conclusion :

Ce cas a permis d'élargir le spectre mutationnel du gène *CTCF*, et d'insister sur l'importance du séquençage de l'exome entier, dans l'étude étiologique de la déficience intellectuelle, en absence d'orientation diagnostique.

x28567 : A positively-selected MAGEE2 LoF allele is associated with sexual dimorphism in human brain size, and shows similar phenotypes in Magee2 null mice**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Michal Szpak (1), Binnaz Yalcin (2)

1. Wellcome Sanger Institute, Wellcome Genome Campus, Cambridge, Royaume-Uni

2. Genetics of Developmental Disorders Laboratory, University of Bourgogne Franche-Comté, Inserm UMR1231, Dijon, France

Résumé :

A nonsense allele at rs1343879 in human MAGEE2 on chromosome X has previously been reported as a strong candidate for positive selection in East Asia. This premature stop codon causing ~80% protein truncation is characterized by a striking geographical pattern of high population differentiation: common in Asia and the Americas (up to 84% in the 1000 Genomes Project East Asians) but rare elsewhere. Here, we generated a Magee2 mouse knockout mimicking the human loss-of-function mutation to study its functional consequences. The Magee2 null mice did not exhibit gross abnormalities apart from enlarged brain structures (13% increased total brain area, $P = 0.0022$) in hemizygous males. The area of the granular retrosplenial cortex responsible for memory, navigation and spatial information processing was the most severely affected, exhibiting an enlargement of 34% ($P = 3.4 \times 10^{-6}$). The brain size in homozygous females showed the opposite trend of reduced brain size, although this did not reach statistical significance. With these insights, we performed human association analyses between brain size measurements and rs1343879 genotypes in 141 Chinese volunteers with brain MRI scans, replicating the sexual dimorphism seen in the knockout mouse model. The derived stop gain allele was significantly associated with a larger volume of grey matter in males ($P = 0.00094$), and smaller volumes of grey ($P = 0.00021$) and white ($P = 0.0015$) matter in females. It is unclear whether or not the observed neuroanatomical phenotypes affect behaviour or cognition, but it might have been the driving force underlying the positive selection in humans.

Pièce jointe : MAGEE2.docx

x28568 : Les disomies uniparentales et les variants de novo, deux événements rares impliqués dans des maladies autosomiques récessives : étude de leur prévalence dans la cohorte française de syndrome de Bardet-Biedl et de syndrome d'Alström.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Aurélie Gouronc (1), Elodie Javey (1), Anne-Sophie Leuvrey (1), Elsa Nourisson (1), Jeanne Amiel (2), Christine Francannet (3), Yaumara Perdomo-Trujillo (4), Marc Planes (5), Sophie Scheidecker (1, 6), Hélène Dollfus (4, 6), Jean Muller (1, 6)

1. Laboratoires de Diagnostic Génétique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Service de génétique médicale, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris, France
3. Service de génétique médicale, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
4. Centre de Référence pour les affections rares en génétique ophtalmologique, CARGO, Filière SENSGENE, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
5. Service de Génétique Clinique, CHRU Morvan, Brest, France
6. Laboratoire de Génétique Médicale, INSERM, UMRS_1112, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Université de Strasbourg Faculté de médecine de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : ciliopathies, syndrome de Bardet-Biedl, syndrome d'Alström, disomie uniparentale, de novo

Résumé :

Introduction : Les ciliopathies sont des maladies génétiques rares résultant d'un dysfonctionnement des cils primaires ou motiles. Leur atteinte est multisystémique et nombre de ces entités cliniques présentent un chevauchement phénotypique et génétique entre elles. Malgré l'identification de nombreux gènes responsables de ciliopathies, leur hétérogénéité génétique reste encore un défi diagnostique. Le mode de transmission des ciliopathies est principalement autosomique récessif avec une contribution allélique biparentale. Cependant, des événements génétiques plus rares peuvent être rencontrés et complexifier le diagnostic moléculaire. Dans cette étude, nous nous sommes focalisés sur des disomies uniparentales (UPD) et des variants *de novo* identifiés chez des patients atteints de ciliopathies et plus particulièrement du syndrome de Bardet-Biedl (BBS) et du syndrome d'Alström (ALMS).

Matériels et Méthodes : Nous avons exploré par différentes techniques de biologie moléculaire (séquençage Sanger, séquençage à haut débit, puces à ADN...) l'ensemble de la cohorte strasbourgeoise de patients atteints de ciliopathies. Ces patients sont adressés de toute la France avec pour indication un BBS ou un ALMS.

Résultats : Dans cette cohorte de 899 patients, le taux diagnostique pour le BBS est de 53% (377 sur 706 cas index) indépendamment de la présence des critères cliniques tels que définis par Beales *et al.* en 1999. En effet, celui-ci est de 73% si les critères cliniques strictes sont respectés. Pour l'ALMS, le taux diagnostique est de 82% (50 sur 61 cas index). Parmi ces cas, une UDP a été identifiée chez 0,5% (n=2/377) à 1% (n=2/193) des BBS selon que la ségrégation familiale ait été faite ou non. De la même façon, les UPD représentent entre 2% (n=1/50) à 3% (n=1/34) des diagnostics d'ALMS. Les chromosomes impliqués dans les UPD sont les chromosomes 2 (n=1, gène *ALMS1*), 4 (n=1, gène *BBS12*) et 16 (n=2, gènes *BBS2* et *IFT140*) avec une origine maternelle ou paternelle équivalente. Les variants *de novo* représentent 0,5% (n=2/377) à 1% (n=2/193) des diagnostics de BBS (gènes *BBS1* et *BBS4*) et 6% (n=3/50) à 9% (n=3/34) des diagnostics d'ALMS selon que la ségrégation familiale ait été faite ou non. L'allèle porteur du variant *de novo* est d'origine paternelle dans 4 cas sur les 5 décrits.

Conclusion : L'étude de cette cohorte a ainsi permis de révéler une prévalence non négligeable d'évènements génétiques considérés comme exceptionnels dans des maladies autosomiques récessives. La connaissance de ces valeurs doit nous sensibiliser à ces situations lors du rendu des analyses génétiques et alerter sur l'importance de l'analyse parentale associée. En effet, à l'heure du séquençage à haut débit systématique en trio, ces types de transmission peuvent représenter un piège. La connaissance de la présence d'une UPD ou d'un variant *de novo* permet de préciser le conseil génétique et notamment la diminution du risque de récurrence de la maladie lors d'une prochaine grossesse.

Pièce jointe : Abstract_Assises_UPDDenovo_2022_JM_sos_AG.docx

x28570 : Decouverte d'une nouvelle mutation du gene USH1G responsable de syndrome de Usher chez une famille algérienne

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

SAMIA ABDI (1), Mohamed Makrelouf (2), Crystel Bonnet (3), Christine Petit (4), Akila Zenati (2)

1. faculté de medecine , université saad dahleb blida, Blida, Algérie
2. Labo de recherche , CHU BABAELOUED, Alger, Algérie
3. Labo de recherche , Institut de la vision, Paris, France
4. Labo de recherche , Institut de la vision,institut Pasteur, Paris, France

Mots clefs : Surdité, retinite pigmentaire, deletion, Usher

Résumé :

Introduction :

La surdité génétique qui est le déficit sensoriel le plus fréquent, souvent isolé mais qui est syndromique dans 30% des cas. Si elle est associée à une rétinite pigmentaire, elle forme le syndrome de Usher (USH). Le gène **USH1G**, composé de 3 exons est une cause peu commune de ce syndrome, il code pour la protéine **SANS** exprimée dans l'oreille interne et la rétine

Le but de ce travail est de retrouver la cause génétique de cette pathologie héréditaire chez une cohorte de patients présentant le phénotype de syndrome de Usher en Algérie.

Matériels et méthodes :

Une centaine de familles algériennes ayant au moins un cas de surdité associée à une rétinite pigmentaire est recrutée au niveau du service ORL du CHU de Blida.

Le diagnostic phénotypique a été fait en collaboration avec les médecins ORL et les ophtalmologues du CHU par un interrogatoire précis des parents et par la pratique d'un ensemble d'examens complémentaires.

Tous les membres des familles ont été prélevés sur tube EDTA et l'ADN en est extraite par la méthode au 'Salting out' dans le laboratoire de biochimie génétique du CHU Babeloued   Alger.

L'étude moléculaire a été réalisée à l'institut de la vision à Paris par l'analyse de l'exome ou Wohle exome sequencing.

Résultats et discussion:

Parmi plusieurs mutations identifiées, une nouvelle mutation homozygote non décrite dans la littérature a été retrouvée chez deux enfants d'une famille consanguine: il s'agit de la délétion de 3 nucléotides GGC de l'exon 2 du gène USH1G (c.1188_1190del/ c.1188_1190del) entrainant un décalage du cadre de lecture sur la séquence du gène et au niveau protéique une délétion de l'alanine en position 397: la protéine SANS a perdu sa fonction de transduction mecano-electrique au niveau de l'oreille interne et de transduction photo-electrique au niveau de la rétine.

La mutation a été retrouvée à l'état hétérozygote chez les parents.

Conclusion:

Cette étude a permis d'une part d'identifier l'anomalie génétique de la surdité chez plusieurs familles algeriennes mais egalement d'enrichir la banque de données mondiale des mutations qui en sont responsables.

des mutations qui en sont responsables.

x28571 : Etude in silico des mutations du gène BRCA1 identifiées chez des patients cancéreux Algériens

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Fatima Zohra MOGHTIT (1), Abd El Hakim BENABID (2), Youcef ZENASNI (2)

1. Sciences de la nature et de la vie, Université d'ain Témouchent, Ain temouchent, Algérie
2. Sciences de la nature et de la vie, Université d'ain Témouchent, Ain Témouchent, Algérie

Mots clefs : BRCA1, mutation, in silico

Résumé :

Le gène *BRCA1* est un gène suppresseur de tumeur et son altération moléculaire pourra conduire à un risque accru de cancer du sein et ovaire. Dans le but de contribuer à l'étude moléculaire, nous nous sommes intéressés à l'étude *in silico* des fonctionnalités de deux mutations du gène *BRCA1* identifiées chez des patients Algériens à savoir la mutation : c.122A > G et la mutation c.135G > C.

Ainsi, les effets délétères de deux mutations ont été prédites en utilisant un protocole d'étude *in silico* constituée de différents logiciels (I-Mutant 2.0 ; SIFT ; Polyphen-2 ; Align GVGD ; Project HOPE).

La mutation c.122A > G est prédite comme étant délétère altérant la protéine BRCA1 tandis que la substitution c.135G > C est prédite comme non délétère. En fait, les changements physicochimiques entre les acides aminés natifs et mutés perturbent la stabilité de la protéine et peuvent engendrer la perte d'interaction avec d'autres molécules. Nos résultats ont montré que ces différents logiciels sont cohérents et que leur combinaison pourrait augmenter les performances de prédiction de l'effet de ces mutations.

Cette étude nous a permis de mieux comprendre l'effet des mutations et a dévoilé l'importance des études de prédiction par des logiciels bio-informatiques

Pièce jointe : Résumé_MOGHTIT.docx

x28573 : Nouveau variant frameshift du gène ASXL1 chez une patiente présentant le syndrome de Bohring-Opitz

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Manel LAJIMI (1), Yasmina ELARIBI (2), Walid BEN YEDDER (2), Syrine HIZEM (2), Molka SEBAI (2), Houweyda JILANI (2), Imen REJEB (2), Sana KAROUI (2), Bouthaina BOURAOU (2), Sami JEBNOUN (3), Lamia BEN JEMAA (2)

1. service des maladies congénitales et héréditaire , Hopital Mongi Slim, La Marsa, Tunis, tunis, Tunisie
2. service des maladies congénitales et héréditaire , Hopital Mongi Slim, La Marsa, Tunis, Tunis, Tunisie
3. Pédiatrie, Tunis, Tunisie, Tunis, Tunisie

Mots clefs : syndrome de Bohring-Opitz, ASXL1, syndrome polymalformatif, frameshift

Résumé :

Le syndrome de Bohring-Opitz (SBO) est un syndrome polymalformatif rare, de transmission autosomique dominante, qui associe une dysmorphie faciale caractéristique, un retard de croissance à début anténatal, un retard psychomoteur, un handicap intellectuel modéré à sévère et des anomalies congénitales variables. Il est dû à des mutations de type perte de fonction du gène *ASXL1*. L'atteinte est souvent sévère avec 40 % de décès en bas âge, secondaire à des infections à répétition et des anomalies cardiaques. A ce jour, environ 52 cas de SBO ont été décrits dans la littérature.

Dans ce travail, nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 3 ans et 4 mois, adressée pour dysmorphie faciale et retard psychomoteur. Dans ses antécédents personnels, un retard de croissance intra-utérin et une bradycardie en période néonatale ont été notés. L'examen physique a objectivé un retard de croissance sévère (toutes les mensurations à -4 DS), une dysmorphie faciale faite d'un front bombé, un naevus flammeus du front, des yeux proéminents, un hypertélorisme, un strabisme divergent, un palais étroit et des oreilles bas implantées en rotation postérieure. Elle présentait également des anomalies des membres supérieurs avec flexion des poignets et des coudes. L'examen neurologique a révélé un retard sévère des acquisitions motrices, une hypotonie ainsi que des réflexes ostéo-tendineux absents. La patiente avait un langage expressif absent. L'IRM cérébrale a montré une agénésie partielle du corps calleux, une polygyrie fronto-pariétale et une atrophie corticale modérée.

Nous avons réalisé un séquençage de l'exome entier et nous avons identifié un variant *de novo* du gène *ASXL1*, NM_015338:c.3044dup (p.(Ala1016Glyfs*2)) à l'état hétérozygote. Ce variant n'a pas été rapporté dans la littérature et il est classé probablement pathogène selon les critères de l'ACMG.

Le SBO est une pathologie grave qui associe un taux de mortalité important secondaire aux complications cardiaques et infectieuses. L'identification d'un nouveau variant du gène *ASXL1* a permis de confirmer le diagnostic de BOS chez notre patiente et d'enrichir le spectre mutationnel de ce gène. Un conseil génétique adapté a été donné à la famille et une prise en charge multidisciplinaire et adéquate a été entamée.

x28574 : Récurrence du Syndrome Pitt-Hopkins dans une famille consanguine : à propos de 3 cas

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Abdelkrim SAADI (1), Karine SIQUIER-PERNET (2), Belaid AIT ABDELKADER (3), Lamia ALI PACHA (4)

1. service de neurologie, centre hospitalo-universitaire Mustapha Bacha, Alger, Algérie
2. Molecular and Pathophysiological Bases of Cognitive Disorders,INSERM UMR 1163, Imagine Institute, Paris, France
3. laboratoire hormonologie , Centre Pierre Marie Curie, Alger, Algérie
4. service de neurologie, centre hospitalo-universitaire Mustapha Bacha, Alger, Algérie

Mots clefs : Pitt-Hopkins syndrome, séquençage à haut débit, mosaïque germinale

Résumé :

Le syndrome de Pitt-Hopkins (PTHS) (MIM #610954) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par une déficience intellectuelle, une dysmorphie faciale reconnaissable, des anomalies du système nerveux autonome, en particulier des troubles de la régulation de la respiration et de la mobilité intestinale causé par des variants du gène TCF4 situés en 18q21.2 et codant pour un facteur de transcription 4.

Nous rapportons l'observation de 3 nouveaux patients porteurs d'une mutation du gène TCF4, nés de parents apparentés indemnes. Il s'agit de 3 sœurs âgées de 15,12 et 10 ans, nées à terme sans incidents avec un poids de naissance entre 2950 et 3900 gr. Toutes ont présenté une hypotonie néonatale, un retard sévère du langage et de la marche acquise entre l'âge de 3 ½ et 6½ ans ainsi que des troubles de la communication et du comportement. Notamment chez la deuxième patiente avec auto-agressivité, irritabilité, crises de frayeur, stéréotypies des mains et tics de la face. L'examen retrouve une déficience intellectuelle sévère, un comportement joyeux avec un sourire facile spontané chez l'aînée et la plus jeune, un comportement autistique chez la deuxième patiente. La dysmorphie faciale est reconnaissable avec rétraction temporale, épicanthus, hélix épais, pointe du nez large et basse, narines antéversées, philtrum court, grande bouche ouverte, lèvre inférieure pleine éversée, palais profond, dents séparées, pli palmaire transverse à droite et pieds plats, L'IRM cérébrale est normale, L'exome sequencing réalisé chez les 3 sœurs a permis d'objectiver une mutation faux sens c 1705C T p. Arg569Trp dans le gène TCF4.

Nos 3 patientes présentent un phénotype PHS classique sans les troubles respiratoires, ni la constipation et le score selon l'échelle de Whalen est de 15 /20. Alors que la dysmorphie faciale est moins nette chez un autre patient porteur de la même mutation. Les variants TCF4 ne sont pas toujours corrélés avec le phénotype classique. A ce jour, une mosaïsme somatique de faible niveau et présumée germinale a été rapportée dans 4 publications. Tous les parents sont indemnes sauf une mère, elle souffrait de dépression chronique et d'épilepsie. L'identification du mosaïsme germinale avec ou sans mosaïsme somatique de bas grade est important pour le conseil génétique.

x28575 : Développement et transfert en diagnostic d'une technique de séquençage ciblé d'ARN sur panel de gènes pour l'étude des variants introniques profonds impliqués dans l'épissage.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Vincent Morinière (1), Zaïna Ait Arkoub (1), Christelle Arrondel (2), Olivier Gribouval (2), Nicolas Cagnard (3), Nitschké Patrick (3), Bettina Bessières (4), Tania Attié-Bitach (1), Corinne Antignac (2, 5), Laurence Heidet (6, 7), Guillaume Dorval (2, 1)

1. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades - Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Paris, France, Paris, France
2. Laboratoire des Maladies rénales Héritaires, Inserm UMR 1163, Institut Imagine, Université de Paris - Paris, France, Paris, France
3. Plateforme Bio-informatique, Inserm UMR 1163, Institut Imagine, Université de Paris - Paris, France, Paris, France
4. Service d'anatomie et cytologie pathologique, Hôpital Necker-Enfants Malades - Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Paris, France, Paris, France
5. Service de Médecine Génomique des Maladies Rares, Hôpital Necker-Enfants Malades - Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Paris, France, Paris, France
6. Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades - Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Paris, France, Paris, France
7. Laboratoire des Maladies rénales Héritaires, Inserm UMR 1163, Institut Imagine, Université de Paris - Paris, France, Paris, France

Mots clefs : RNAseq - transcriptome - diagnostic moléculaire - génome - variants introniques - épissage

Résumé :

L'émergence du séquençage de génome permet de mettre en évidence des variants dans les régions introniques profondes. La mise en œuvre de tests fonctionnels en routine diagnostique visant à étudier les conséquences de ces variants en terme d'anomalies d'épissage au niveau de l'ARNm est une nécessité. L'étude de l'ARN est aujourd'hui réalisée de façon ciblée par RT-PCR, nécessitant un temps technique important, et donc un coût non négligeable. De plus, elle ne permet qu'une analyse qualitative. Les techniques de séquençage d'ARN total (RNAseq) qui sont standardisées et donnent à la fois des informations qualitatives et quantitatives des transcrits sont très onéreuses, et sont vite confrontées à la faible représentation des transcrits du gène d'intérêt limitant leur sensibilité.

Nous avons développé une nouvelle approche d'étude des transcrits d'un gène, fondée sur un séquençage des ARNm sélectionnés après capture spécifique grâce aux kits de capture régulièrement utilisés pour l'étude des panels de gènes. L'objectif de ce travail était de comparer la conséquence fonctionnelle d'un variant d'épissage par (1) une approche par RT-PCR classique et (2) le RNAseq ciblé que nous avons développé.

Le variant c.971+3_971+6del dans le gène *MYOCD* été identifié à l'état hétérozygote chez deux fœtus jumeaux dizygotes (J1 et J2) atteints de mégavessie. Les prédictions *in silico* rapportaient la disparition du site donneur d'épissage de l'exon 8 du gène *MYOCD*. Les analyses de routine ont d'abord été réalisées en RT-PCR à partir d'ARN de rein fœtal. Cependant, l'amplification de plusieurs fragments de PCR rendait leur séquençage impossible. Nous avons donc réalisé un sous-clonage des produits de PCR afin de caractériser les séquences. Cela nous a permis de mettre en évidence plusieurs transcrits avec respectivement un saut de l'exon 8, de l'exon 9 et des exons 8 et 9. Aucune quantification n'était possible.

Nous avons alors appliqué la méthode du RNAseq ciblé. L'analyse bioinformatique nous a permis de déterminer avec précision la quantité de chaque transcrit identifié et d'isoler le transcrit pathologique prépondérant. Ainsi, nous avons pu montrer que la majorité des transcrits pathologiques présentaient un saut de l'exon 8 chez les patients (37% et 31% des transcrit totaux et absent des contrôles), parfois associé à un saut de l'exon 7 (10% et 6% respectivement). Le saut de l'exon 7 seul était présent chez 2.2% des contrôles, soit moins fréquemment que J1 et J2 (6.2% et 4.2% - $p < 0.001$). Nous avons également pu montrer que les sauts des exons 8 et 9, biens que spécifiques des patients, étaient des événements mineurs (respectivement 4.6% et 3.6%, absents des contrôles).

Le RNAseq ciblé a permis dans ce cas d'identifier et de quantifier l'évènement pathologique et de mettre en évidence des événements d'épissage de l'exon 7 non identifiés en RT-PCR. Sa simplicité de réalisation et d'analyse met cette technique au premier plan des analyses de transcrits.

Pièce jointe : Abstract Assises MYOCD-CA-GD.docx

x28576 : Hétérogénéité phénotypique intrafamiliale de variants d'épissage du gène NR5A1

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Anne BERGOUIGNOUX (1, 2), Souphatta SASORITH (2), Nadège SERVANT (1), Elodie HARAUX (3), Karine BRAUN (4), Françoise PARIS (1, 5)

1. CRMR DevGen - Laboratoire de Génétique Moléculaire, IURC - CHRU de Montpellier, Montpellier, France
2. PhyMedExp, U1046, UMR 9214, INSERM, CNRS, Université de Montpellier, Montpellier, France
3. Service de chirurgie de l'enfant, CHU Amiens, Amiens, France, Amiens, France
4. Endocrinologie – Diabétologie, Service de pédiatrie médicale, CHU Amiens, Amiens, France, Amiens, France
5. UMR Développement Embryonnaire, Fertilité et Environnement, INSERM, Université de Montpellier, UPS Toulouse, Montpellier, France

Mots clefs : Dysgénésie gonadique, NR5A1, steroidogenic factor 1, expressivité variable

Résumé :

Le facteur stéroïdogénique SF-1 (gène *NR5A1*) régule le développement et les fonctions surrénaliennes et de reproduction. Il orchestre la détermination et la différenciation sexuelle masculine via l'activation de *SOX9*, la stimulation de la stéroïdogénèse (cellules de Leydig) et de la synthèse d'AMH (cellules de Sertoli). Des variants pathogènes du gène *NR5A1* sont rapportés chez des patients présentant un désordre du développement sexuel DSD46XY de sévérité variable, avec ou sans résidus mullériens.

Nous rapportons ici le cas d'une patiente, dont le diagnostic de DSD46XY, sans insuffisance surrénalienne, a été posé à 8 ans, à la suite d'une intervention pour coalescence des petites lèvres lors de laquelle des gonades inguinales furent mises en évidence (échelle de Quigley 6/7). L'imagerie ne retrouvait pas de résidus mullériens. Les dosages hormonaux, orientant initialement vers un déficit en 5 α -réductase, ont justifié l'analyse par séquençage Sanger des régions codantes des gènes *SRD5A2*, *NR5A1* et *AR*, négative en 2012.

L'exérèse chirurgicale des gonades de la patiente (17 ans) a été effectuée récemment. L'analyse anatomopathologique des deux gonades révèle des tubes séminifères prépubères sans spermatogénèse avec des cellules de Sertoli immatures ou des tubes fibreux, et l'absence de cellules de Leydig, en faveur d'une dysgénésie gonadique partielle.

L'analyse d'un panel NGS DSD46XY en 2020 chez cette patiente a révélé la présence à l'état hétérozygote du variant c.871-2A > G du gène *NR5A1*. Le père de la patiente, également porteur hétérozygote du variant, a présenté un hypospadias opéré à 8 ans et une oligo-tératospermie secondaire (patiente née d'une FIV avec stimulation ovarienne maternelle ; spermogramme paternel revenu normal en 2002, anormal ensuite).

L'analyse des transcrits *NR5A1* extraits du tissu gonadique de la patiente a confirmé la pathogénicité du variant (ACMG classe 4 : PVS1-PM2-PP3). Il est observé un saut aberrant de l'exon 5 avec conservation du cadre de lecture. La région manquante inclut les régions codant pour les hélices H4 et H5 enfouies au cœur de la protéine, ainsi qu'une partie du LBD de la protéine SF-1. Selon les prédictions bioinformatiques, ceci mènerait à une déstructuration complète de la protéine traduite. L'analyse quantitative des transcrits et des expériences minigène sont en cours pour quantifier le saut de l'exon 5 lié à ce variant.

Le variant c.871-2A > G semble avoir affecté la fonction endocrine de la gonade XY de notre patiente, mais en avoir maintenu, en partie, la fonction sertolienne. L'expressivité variable observée au sein de cette famille est très probablement liée à une variabilité de reconnaissance du site accepteur d'épissage de l'intron 4, menant à des proportions différentes de transcrits *NR5A1* délétés de l'exon 5. On ne peut toutefois exclure l'influence de facteurs génétiques modificateurs ou environnementaux.

x28578 : Translocation déséquilibrée entre acrocentriques : un mécanisme rare des délétions de la région 15q11.q13**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Fatma Maazoun (1, 2), Imene Boujelbene (1, 2), Ikhlas Ben Ayed (1, 2), Yosra Lajmi (3), Nourhène Gharbi (1, 2), Malek Bouassida (1, 2), Amal Bouzid (4), Aziza Lebbar (3), Wafa Bouchala (5), Chahnez Triki (5), Jean-Michel Dupont (3), Hassen kamoun (1, 2), Fatma Abdelhedi (1, 2)

1. Service de génétique médicale, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine, Faculté de Médecine, Sfax, Tunisie
3. Laboratoire de cytogénétique constitutionnelle pré et postnatale, Hôpital Cochin, Paris, France
4. Laboratoire de Procédés de Criblage Moléculaire et Cellulaire, centre de biotechnologie, Sfax, Tunisie
5. Service de neuropédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Mots clefs : Syndrome de Prader Willi, syndrome d'Angelman, délétion 15q11q13, translocation déséquilibrée, caryotype, FISH, ACPA**Résumé :**

Les délétions de la région 15q11q13, impliquées dans les syndromes de Prader Willi (SPW) et d'Angelman (SA), sont rarement liées à des translocations déséquilibrées impliquant les chromosomes acrocentriques. Nous rapportons deux observations illustrant ce mécanisme cytogénétique rare.

Il s'agit de deux Patientes (P1 et P2) non apparentées adressées à la consultation de génétique, à l'âge de six mois pour P1 et de treize mois pour P2, pour un retard psychomoteur d'emblée et des traits dysmorphiques. Elles sont issues chacune d'un mariage non consanguin et elles n'avaient pas d'antécédents familiaux particuliers. Devant l'association d'hypotonie néonatale avec retard de développement et d'épilepsie (syndrome de West chez P1), l'implication de la région 15q11q13 était suspectée. La MS-PCR a confirmé le SA chez P1 et le SPW chez P2. Afin de déterminer le mécanisme en cause, un complément d'exploration par les techniques de cytogénétique a été réalisé.

Pour P1 : Le caryotype sanguin a révélé une translocation déséquilibrée *de novo* impliquant les chromosomes 13 et 15. L'hybridation *in situ* fluorescente (FISH) a objectivé une délétion de la région 15q11.2 sur le chromosome 15 remanié (**45,XX,der(13)t(13;15)(q10;q15),-15dn.ish der(13)del(15)(q11.2)(D15S11-,D15Z1+)[ISCN 2016]**). Nous avons complété par une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) afin de mieux caractériser ce remaniement (taille, gènes impliqués, et points de cassures) et pour rechercher également l'existence d'autres CNVs pathogènes. L'ACPA n'a révélé que la présence d'une délétion de 13 Mb dans la région 15q11q13 (**arr[GRCh37]15q11.2q13(22765628_35898165)x1[ISCN 2020]**).

Pour P2 : Le caryotype sanguin a révélé une translocation déséquilibrée *de novo* impliquant les deux chromosomes 15, et la FISH a objectivé une délétion de la région 15q11.2 sur le chromosome 15 remanié (**45,XX,der(15)t(15;15)(q10;q10).ish der(15)del(15)(q11.2)(SNRPN-,PML+)**). L'ACPA a révélé une délétion de 6,7 Mb dans la région 15q11q13 (**arr[GRCh37]15q11.2q13(22866888_29609430)x1[ISCN 2020]**).

Ces deux observations illustrent l'intérêt de la recherche du mécanisme moléculaire à l'origine des SA et SPW même si le diagnostic positif soit établi. Les différentes techniques de cytogénétique classique et moléculaire ont permis dans ces deux cas de déterminer l'étiologie mais également d'affiner ces remaniements. Cette démarche est indispensable pour établir des corrélations génotype-phénotype et pour procurer un conseil génétique adéquat.

x28580 : Déficit intellectuel, dysmorphie faciale, habitus marfanoïde due à une nouvelle mutation du gène TMEM94

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Abdelkrim SAADI (1), Hamid AZEDDINE (2), Belaid AIT ABDELKADER (3), Lamia ALI PACHA (4)

1. service de neurologie, centre hospitalo-universitaire Mustapha Bacha, Alger, Algérie

2. Department of Pathology and Neuropathology, AMC, Amsterdam, Pays-Bas

3. laboratoire hormonologie , Centre Pierre Marie Curie, Alger, Algérie

4. service de neurologie, centre hospitalo-universitaire Mustapha Bacha, Alger, Algérie

Mots clefs : Déficience intellectuelle, dysmorphie faciale, habitus marfanoïde, TMEM94

Résumé :

La déficience intellectuelle est un trouble neurodéveloppemental cliniquement et génétiquement très hétérogène. L'utilisation accrue du séquençage de nouvelle génération, a permis l'identification de 1000 gènes, impliqués dans la pathogenèse des déficiences intellectuelles syndromiques et non syndromiques. Nous rapportons 2 cas de déficience intellectuelle syndromique révélant une nouvelle mutation du gène TMEM94.

Nos patients sont un homme âgé de 22 ans et sa sœur âgée de 18 ans, nés de parents apparentés à terme sans incidents avec des mensurations normales. Le frère aîné a présenté une malformation cardiaque congénitale (CIA, CIV) et des crises d'épilepsie dès l'âge de 8 ans. Les deux patients ont acquis la marche entre 18 et 24 mois avec retard du langage. L'examen à l'âge de 13 ans chez le garçon et 9 ans chez la fille retrouve une déficience intellectuelle légère/moyenne, des troubles de l'humeur, une grande taille (+3DS), une macrocéphalie modérée (+2DS), un aspect marfanoïde, un cubitus valgus, une perte de la cyphose dorsale et une dysmorphie de la face et des extrémités plus prononcée chez le garçon. Notamment, un visage long, front fuyant, sourcils épais en arc, hypertélorisme, épicanthus bilatéral, fentes palpébrales en bas dehors, cils longs, strabisme divergent alternant, grandes oreilles mal ourlées en rotation postérieur, arête du nez large, philtrum court, bouche ouverte, palais profond, prognathisme, cubitus valgus, perte de la cyphose dorsale, grandes mains et grands pieds plats avec des orteils longs. L'IRM cérébrale est normale, L'EEG montre une trace mal organisé et lent pour l'âge, dénué d'anomalies irritatives. L'examen ophtalmologique retrouve une myopie avec astigmatisme chez le garçon. Le bilan biologique standard, thyroïdien, phénylalanine, homocystéine est normal. L'examen de la CGH array s'est révélé normal. Le séquençage de l'exome a permis l'identification d'une mutation tronquante du gène *TMEM94*.

C'est une maladie nouvellement décrite chez 13 patients dont 2 fœtus et un nourrisson de 6 mois appartenant à 8 familles originaire pour la plupart du moyen orient. Tous sont porteurs d'une mutation homozygote ou hétérozygote composite non-sens, de décalage du cadre de lecture ou du site d'épissage du gène *TMEM94*. Cependant nos deux patients présentent un aspect marfanoïde avec une grande taille, une dysmorphie faciale semblable et une variabilité intrafamiliale secondaire à une nouvelle mutation bi allélique tronquante c.C1181A: p.S394X du gène *TMEM94*. Cette présentation a permis d'élargir le spectre phénotypique et celui des variants pathogènes du gène *TMEM94*. Néanmoins des études ultérieures sont nécessaires pour décrire l'histoire naturelle de la maladie.

x28581 : Expansion du spectre phénotypique associé à la perte de fonction du gène *NF1A*

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Anna Gerasimenko (1), Daphné Lehalle (1), Cyril Mignot (2), Thomas Courtin (3, 1), Boris Keren (4), Delphine Héron (5)

1. AP-HP Sorbonne Université UF de Génétique Clinique, Centre de Référence Déficiences intellectuelles de causes rares, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France
2. AP-HP Sorbonne Université UF de Génétique Clinique, Centre de Référence Déficiences intellectuelles de causes rares, Hôpital La Pitié-Salpêtrière et Trousseau, Paris, France
3. AP-HP Sorbonne Université UF de Génétique du Développement, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France
4. AP-HP Sorbonne Université UF de Génétique du Développement, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France
5. AP-HP Sorbonne Université UF de Génétique Clinique, Centre de Référence Déficiences intellectuelles de causes rares, Hôpital La Pitié-Salpêtrière et Trousseau, Paris, France

Mots clefs : NF1A, hétérotopie, macrocéphalie, déficience intellectuelle, corps calleux

Résumé :

Le gène *NF1A* code pour un facteur de transcription qui fait partie du complexe du facteur nucléaire 1 (FN1). FN1 a un rôle dans le développement du système nerveux central, notamment dans la croissance et l'adressage axonale, la différenciation gliale et neuronale et la migration neuronale.

A ce jour, la littérature rapporte 21 patients avec des variants pathogènes dans le gène *NF1A*. Ces patients présentent des troubles des apprentissages, qui ne sont pas toujours associés à une déficience intellectuelle (DI), une macrocéphalie et des malformations cérébrales dont des anomalies du corps calleux. Aucun cas n'a été rapporté avec hétérotopies.

Nous décrivons 4 nouveaux cas présentant des variations pathogènes dans le gène *NF1A*, identifiés suite à un séquençage d'exome pour déficience intellectuelle et/ou anomalie du corps calleux et/ou macrocéphalie, dont un cas familial (père-fille), et décrivons plus précisément le phénotype cérébral.

3/4 patients avaient une macrocéphalie, 3/4 une anomalie du corps calleux (CC), et 2/4 des hétérotopies périventriculaires nodulaires (HPV), jamais décrites jusqu'alors dans la littérature.

Les variants pathogènes du gène *NF1A* ont été décrits chez des patients présentant une macrocéphalie dans un contexte de DI ou de troubles des apprentissages, associés ou non à une anomalie du CC, les HPV semblent également faire partie du spectre. Le phénotype cérébral permet de les différencier d'autres syndromes avec macrocéphalie comme les anomalies des gènes *PTEN* (syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ou de Cowden), *NSD1* (syndrome de Sotos), *GLI3* (syndrome de Greig) et *PIK3R2*, *AKT3* et *CCND2* (syndromes mégalencéphalie-polymicrogyrie-polydactylie-hydrocéphalie 1, 2 et 3).

x28583 : Contribution des altérations constitutionnelles en mosaïque de SMARCB1 dans le syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Julien MASLIAH-PLANCHON (1), Laetitia MAILLOT (1), Noémie RYBAK (1), Fatoumata SIMAGA (2), Abderaouf HAMZA (1), Marion GAUTHIER-VILLARS (3), Olivier DELATTRE (4), Franck BOURDEAUT (5)

1. Unité de Génétique Somatique, Institut Curie, Paris, France
2. Service de Génétique Clinique, Institut Curie, Paris, France
3. Service d'Oncogénétique clinique, Institut Curie, Paris, France
4. Centre d'oncopédiatrie SIREDO, Institut Curie, Paris, France
5. Service d'oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France

Résumé :

Les tumeurs rhabdoïdes sont des tumeurs rares et agressives qui surviennent généralement chez le très jeune enfant. Les localisations les plus courantes sont le rein et le cerveau, mais elles peuvent survenir dans tous les types de tissus. Elles sont caractérisées par un profil génomique très particulier qui combine une inactivation bi-allélique du gène *SMARCB1*, sur le chromosome 22, et un génome extrêmement stable. Bien que la majorité des altérations de *SMARCB1* soient acquises dans les tumeurs, des altérations constitutionnelles hétérozygotes sont rencontrées chez environ un tiers des patients. Cela définit alors un syndrome de prédisposition aux tumeurs rhabdoïdes de transmission autosomique dominante. La pénétrance est quasiment complète et, même si de rares cas familiaux avec porteur sain ont été décrits, l'extrême majorité des altérations constitutionnelles de *SMARCB1* sont acquises *de novo*. Les types de variations génomiques de *SMARCB1* sont des altérations inactivatrices typiques telles que des variants nucléotidiques non-sens, décalant le cadre ou affectant un site d'épissage, mais également des altérations du nombre de copies intragéniques ou des délétions complètes du gène.

Depuis l'avènement des technologies d'analyse moléculaire plus sensible tel que le séquençage nouvelle génération (NGS), le nombre de mosaïcismes des gènes impliqués dans des maladies génétiques découvert à partir de prélèvements sanguins a considérablement augmenté. Le but de notre étude a été d'explorer les mosaïcismes de *SMARCB1* dans le sang 1/ d'enfants atteints de tumeurs rhabdoïde avec au moins une altération de *SMARCB1* préalablement identifiée dans la tumeur mais non retrouvée au niveau constitutionnel avec des techniques d'analyse peu sensibles d'une part et 2/ chez des parents d'enfants avec une altération constitutionnelle hétérozygote de *SMARCB1* d'autre part. A partir de prélèvements sanguins de 111 enfants atteints de tumeurs rhabdoïdes et de 32 parents collectés à l'institut Curie depuis 1999, nous avons réalisé un panel NGS dédié qui couvre le gène *SMARCB1* avec une couverture moyenne de 1 500 X. Le taux de mosaïcisme retrouvé chez les cas index était de 11,7% (13/111) et de 3,1% (1/32) chez les parents.

Ce taux de mosaïcisme de *SMARCB1* jusqu'alors sous-estimé devrait permettre d'optimiser le conseil génétique ainsi que le suivi oncologique de ces enfants et d'avoir ainsi un impact médical important compte tenu de l'agressivité extrême des tumeurs rhabdoïdes.

x28585 : Deux translocations réciproques différentes chez une enfant dysmorphique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Loubna SOUFIAN (1, 2), Hanane Aithammou (1), Mariam Sennaoui (1), Nisrine Aboussair (1, 2)

1. Génétique, CHU Mohammed VI de Marrakech, Marrakech, Maroc

2. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc

Mots clefs : Translocation réciproque, dysmorphie faciale, conseil génétique

Résumé :

Les translocations constituent les aberrations chromosomiques les plus fréquentes chez les humains, avec une incidence de 0.178%. Les translocations réciproques en constituent 0.092%. (1)

Les réarrangements chromosomiques équilibrés peuvent être hérités sans conséquences phénotypiques. Néanmoins, une ségrégation anormale des chromosomes réarrangés durant la méiose peut donner des gamètes déséquilibrés pouvant être à l'origine d'une fausse couche ou à une mortinaissance, une dysmorphie faciale, un syndrome malformatif, un retard psychomoteur ou un retard mental en fonction de l'étendue du déséquilibre chromosomique. (2)

Nous présentons le cas d'une enfant âgée de 4 ans, adressée en la consultation de génétique médicale pour une dysmorphie faciale associée à un retard psychomoteur. Devant ce tableau clinique une étude cytogénétique a été réalisée, et qui a mis en évidence la formule chromosomique 46,XX,t(2;12)(p21;p13.3),der(3). Par la suite le caryotype des parents a mis en évidence la t(2;12)(p21;p13.3) équilibrée chez la maman et la t(3;9)(p25;p13) équilibrée chez le papa.

A travers ce travail, nous rapportons un cas rare de présence de 2 translocations réciproques différentes héritées chacune de l'un des 2 parents.

Pièce jointe : Deux translocations réciproques différentes chez une enfant dysmorphique.docx

x28586 : TRANSLOCATION CHROMOSOMIQUE EQUILIBREE ENTRE DEUX CHROMOSOMES : A PROPOS D'UN CAS D'UNE FEMME AUX ANTECEDENTS DE FAUSSES COUCHES SPONTANEEES

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Meriem Amina GHOUALI (1), Belaid AIT ABDELKADER (1), Medina ARAB (1)

1. Genetique oncologique et cytogenetique, Laboratoire de genetique oncologique et de cytogenetique -Universite d'Alger 1, Alger, Algérie

Mots clefs : fausse couche spontanée, translocation chromosomique équilibrée

Résumé :

INTRODUCTION

Une fausse couche spontanée (FCS, selon la liste des [abréviations en médecine](#)) est l'arrêt d'une grossesse antérieurement évolutive. Elle se produit le plus souvent lors du premier trimestre de grossesse, mais peut survenir jusqu'à la 22^e semaine d'aménorrhée (on parle alors d'avortement spontané tardif, la limite de viabilité fœtale étant fixée à la 22^e SA par l'OMS.) C'est un événement fréquent, souvent traumatisant, mais qui ne préjuge pas des grossesses futures dans la très grande majorité des cas. Dans 80 % des cas, la fausse couche survient en raison d'une anomalie chromosomique sévère.

C'est un couple non consanguin ayant un problème de FCS a répétition au nombre de 13 survenant le plus souvent au premier trimestre de la grossesse qui a été adressé à notre consultation pour un conseil génétique. La femme a réalisé tous les bilans biochimiques et immunologiques qui entrent dans le cadre de l'exploration des FCS entre autres les AC Anti phospholipides, AC Anti nucléaire qui sont revenus négatifs .

La décision de réaliser une étude cytogénétique chez le couple a été prise.

MATERIELS ET METHODES

1/ Caryotype standard: Une culture du sang total dans le milieu RPMI d'une durée de 72 h ,suivie d'une fixation et étalement sur lames avec une dénaturation thermique pour l'obtention des bandes R qui sera suivie d'une lecture sur microscope a fluorescence puis d'un classement de chromosomes.

2/ FISH : Hybridation in situ par fluorescence par l'utilisation des peinture chromosomique qui vont s'hybrider sur les lames préalablement étalées après une dénaturation.

RESULTATS

Le caryotype du père est revenu normal : 46,XY.

Le caryotype de la mère a objectivé une translocation équilibrée entre les chromosomes 4 et 10.

CONCLUSION

Cette démarche diagnostique nous a permis de retrouver, chez cette femme, une étiologie à ces fausses couches spontanées à répétitions, il n'en demeure pas moins qu'une partie de ces FCS reste inexpliquée.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Belaid AIT ABDELKADER (1), Meriem Amina GHOUALI (1), Medina ARAB (1)

1. Genetique oncologique et cytotenetique, Laboratoire de genetique oncologique et de cytotenetique -Universite d'Alger 1, Alger, Algérie

Mots clefs : Syndromes microdélétionnels, Retards mental, FISH

Résumé :

Les retards mentaux isolés ou syndromiques touchent 2 à 3 % de la population générale. Ils sont dus majoritairement à des aberrations chromosomiques dont la détection se fait par caryotype. Cependant, cette technique est limitée de part son pouvoir résolutif.

Les techniques de cytogénétique moléculaire (FISH et CGH-array) ont révolutionné le diagnostic des RM syndromiques en particulier ceux résultant d'une anomalie de structure chromosomique.

Les syndromes microdélétionnels, qui sont l'objet de notre étude, sont identifiés par une analyse FISH sur préparation chromosomique au sein du Centre Pierre et Marie Curie, Laboratoire d'hormonologie , Unité de Cytogénétique

Materiels et methodes

77 suspicions de microdélétions nous ont été adressées par des service de neuropediatrie de la région d'alger.

Les méthodes diagnostiques utilisées sont le caryotype constitutionnel et hybridation in situ par fluorescence FISH ainsi que l'ACPA

Résultats

Sur 77 suspicions de microdélétions, seules 24 d'entre elles ont pu être confirmées par FISH. Ceci attire notre attention sur les limites de cette technique malgré un pouvoir résolutif inferieur à 5Mb.

Conclusion

Les syndromes microdélétionnels sont identifiés par une analyse FISH sur préparation chromosomique.

Afin d'optimiser le taux de patients diagnostiqués, il serait intéressant d'avoir recours à la CGH-array qui apporte des éléments de précision la longueur de la délétion et aussi sur les gènes emportés par cette délétion ce qui expliquerait le phénotype .

Cet arsenal d'exploration aura permis le diagnostic d'un grand nombre de retard mentaux, et de découvrir les nouveaux syndromes , il n'en demeure pas moins qu'une partie de ces RM reste inexpliquée.

x28588 : Syndrome d'Antley Bixler: Une nouvelle observation Marocaine

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Loubna SOUFIAN (1, 2), Fatima Zahrae Bouzid (1), Said Aitbenali (3), Nisrine Aboussair (1, 2)

1. Génétique, CHU Mohammed VI de Marrakech, Marrakech, Maroc
2. Faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc
3. Neurochirurgie, CHU Mohammed VI de Marrakech, Marrakech, Maroc

Mots clefs : Syndrome d'Antley Bixler, craniosténose, synostose du coude

Résumé :

Le syndrome d'Antley Bixler (OMIM : 207410) est un syndrome polymalformatif, caractérisé par plusieurs anomalies osseuses et cartilagineuses (1,2) .

Les manifestations classiques du syndrome d'Antley Bixler inclut une craniosténose, synostose radiohumérale, hypoplasie de l'étage moyen, et une arachnodactylie (3) . La synostose des sutures crâniennes et du coude est considérée comme le critère diagnostique minimal (4) .

C'est un syndrome extrêmement rare, qui résulte d'une mutation dans l'un des gènes P450 oxyreductase ou du gène FGFR2 (5) . La majorité des études suggèrent que le syndrome d'Antley Bixler se transmet sur un mode autosomique récessif. Cependant, d'autres auteurs ont décrit une nouvelle mutation dominante du gène FGFR2. (6)

La mortalité périnatale peut atteindre 80 %, principalement en raison d'une atteinte des voies respiratoires, mais le pronostic s'améliore avec l'âge. (7)

Nous présentons le cas d'une patiente, adressée à la consultation de génétique médicale pour diagnostic étiologique d'une craniosténose. L'examen clinique a objectivé un crâne en trèfle, une proptose, une hypoplasie de l'étage moyen, des oreilles bas implantées et mal ourlées, une ankylose des coudes, une arachnodactylie, et une excroissance osseuse au niveau du rachis lombo-sacré.

Les examens paracliniques ont mis en évidence une soudure des sutures coronales, avec dilatation triventriculaire et comblement du trou occipital, un petit foramen oval perméable isolé, et une néphrocalcinose. Devant les données cliniques et paraclinique, la diagnostic du syndrome d'Antley Bixler à été évoqué en premier. La patiente ainsi pourra bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire (neurochirurgicale, maxillofaciale, orthopédique, et pédiatrique).

A travers ce travail, nous illustrons le rôle du généticien dans le diagnostic clinique et la prise en charge de cette pathologie, ainsi que l'élaboration d'un conseil génétique adéquat.

Pièce jointe : Syndrome d'Antley Bixler Une nouvelle observation Marocaine.docx

x28589 : Analyse d'une cohorte de médulloblastomes liés à des altérations constitutionnelles du gène *ELP1***Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Julien MASLIAH-PLANCHON (1), Léa GUERRINI-ROUSSEAU (2), Alexandre PERRIER (1), Fatoumata SIMAGA (3), Arnault TAUZIEDE-ESPARIAT (4), Marion GAUTHIER-VILLARS (3), Olivier DELATTRE (1), Olivier AYRAULT (5), Christelle DUFOUR (2), Franck BOURDEAUT (6)

1. Unité de Génétique Somatique, Institut Curie, Paris, France
2. Département d'oncologie pédiatrique, Gustave Roussy, Villejuif, France
3. Service de Génétique Clinique, Institut Curie, Paris, France
4. Département de Neuropathologie, Hôpital Sainte-Anne, Paris, France
5. INSERM UMR3347 / U1021 – Signalisation, développement et tumeurs cérébrales, Institut Curie, Orsay, France
6. Service d'oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France

Résumé :

Le médulloblastome est une tumeur rare embryonnaire du cervelet qui survient principalement chez l'enfant et l'adolescent. Bien que les médulloblastomes soient en grande majorité sporadiques, il existe des maladies génétiques qui prédisposent à la survenue de médulloblastomes tel que le syndrome de Gorlin (associé à des mutations de *SUFU* et *PTCH1*), le syndrome de Li-Fraumeni (associé à des mutations de *TP53*) et le syndrome de Gardner (associé à des mutations d'*APC*) entre autres. Cependant, le spectre complet et la prévalence des maladies génétiques prédisposant aux médulloblastomes restent encore à ce jour méconnus. Depuis la classification des médulloblastomes en quatre sous-groupes moléculaires consensuels (Groupe WNT, groupe SHH, groupe 3 et groupe 4) il est maintenant reconnu que les prédispositions augmentent le risque de médulloblastome principalement du groupe SHH (hormis les rares variants pathogènes constitutionnels d'*APC* qui prédisposent aux médulloblastomes du groupe WNT). Récemment, des altérations constitutionnelles du gène *ELP1* ont été décrites chez 14% des patients d'une série pédiatrique de médulloblastomes du groupe SHH, ce qui fait de ce gène le principal gène de prédisposition aux médulloblastomes.

A partir de la cohorte de 222 médulloblastomes analysés avec un panel de gènes comprenant *ELP1* à l'institut Curie depuis 2005, nous avons identifié 24 (10,8%) tumeurs avec des variants de ce gène. Vingt-deux variants étaient pathogènes et deux étaient de signification inconnue et sont en cours d'exploration fonctionnelle. La majorité des cas (23/24) était du groupe SHH et présentait également des altérations tumorales du gène *PTCH1* ainsi qu'une perte du chromosome 9q. De façon remarquable, la protéine ELP1 était constamment et spécifiquement perdue dans les médulloblastomes SHH avec des variants pathogènes, ce qui fait de l'immunohistochimie un excellent outil de screening rapide. L'âge médian au diagnostic est de 7,2 ans (allant de 2,5 à 14,0 ans). L'analyse constitutionnelle sur lymphocytes a été possible pour 19 enfants, tous porteurs à l'état hétérozygote du variant préalablement identifié dans la tumeur. Pour 6 enfants avec des variants pathogènes constitutionnels, nous avons pu analyser les parents, tous indemnes ; dans tous les cas, le variant pathogène était hérité d'un des parents.

Pour améliorer le conseil génétique délivré aux individus avec des altérations constitutionnelles de *ELP1* il reste encore à préciser le risque relatif de médulloblastome chez les individus avec des altérations constitutionnelles ainsi que le spectre tumoral et éventuellement syndromique associé. Nos résultats confirment d'ores et déjà la prévalence élevée de prédisposition génétique chez les patients pédiatriques atteints de médulloblastome du groupe SHH (jusqu'à 40 %) et conforte l'intérêt d'une consultation d'oncogénétique et des analyses moléculaires appropriées pour les enfants concernés et leur famille.

x28590 : Etude d'un biais de transmission pour la mutation ARX c.428_451dup(24pb)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Aurore Perrin (1, 2), Guillaume Martinez (3, 4), Corinne Tous (5), Magali Dhellemmes (4), Nadia Gueganic (2), Christophe Arnoult (4), Charles Coutton (3, 4), Cécile Voisset (6), Gaëlle Friocourt (7), Frédéric Morel (1, 6)

1. Service de génétique médicale et biologie de la reproduction, CHRU Brest, Brest, France
2. Inserm, Univ Brest, EFS, UMR1078, GGB, F-29200 Brest, France, Inserm, Brest, France
3. Hôpital Couple-Enfant, UM de Génétique Chromosomique, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France
4. Genetic Epigenetic and Therapies of Infertility, Institute for Advance Biosciences, Inserm U1209, CNRS UMR5309, Grenoble, France
5. Service de génétique médicale et biologie de la reproduction, CHRU, Brest, France
6. Inserm, Univ Brest, EFS, UMR1078, GGB, F-29200 Brest, France, Inserm, Brest, France
7. Inserm, Univ Brest, EFS, UMR1078, GGB, F-29200 Brest, France, Inserm, Brest, France

Mots clefs : ARX, ségrégation méiotique, FISH, spermatozoïdes, stimulation ovarienne, souris

Résumé :

Introduction

Le gène ARX (Aristaless-Related homeobox), responsable de retards mentaux, situé en Xp22.13, code un facteur de transcription s'exprimant au cours du développement embryonnaire. L'une des mutations les plus fréquentes est c.428_451dup(24pb). Bien qu'il ait été montré qu'ARX soit très fortement exprimé dans les testicules et les cellules de Leydig, son rôle dans les testicules ou les gamètes n'est pas connu. Dans la descendance des femmes hétérozygotes, il est observé une distribution non mendélienne avec davantage de garçons atteints que de garçons sains.

Notre équipe dispose d'une lignée de souris knock-in pour la dup(24pb). Des croisements montrent qu'il y a légèrement plus de femelles XmX que de XX et qu'à l'inverse, il y a plus de mâles XY que de femelles XmX.

Nos objectifs sont d'étudier la ségrégation méiotique dans l'ovogenèse et la spermatogenèse et de rechercher une déviation du sex-ratio après migration ascendante.

Matériel et méthodes

Huit souris femelles âgées de 7 semaines ont été stimulées avec de la PMSG (Pregnant Mare Serum Gonadotrophin) puis déclenchées par de l'HCG. Les complexes cumulus-ovocytes (CCO) ont été prélevés 13h post-injection. Après dilacération des épидидymes de souris, 300 000 spermatozoïdes ont été ajoutés aux CCO. Quatre heures après, les taux de maturation ovocytaire et de fécondation ont été évalués par la présence du 1^{er} ou 2^{ème} globule polaire (GP), respectivement. La biopsie des GP a été réalisée après lyse de la membrane plasmique par acide tyrode. Ces derniers, isolés dans du tampon de lyse, sont conservés à -80°C.

A partir des épидидymes de dix mâles (5 mutés et 5 wt), une FISH avec des sondes spécifiques des chromosomes X et Y a été réalisée directement sur les spermatozoïdes récupérés (brut) et également sur des spermatozoïdes issus du culot et du surnageant après migration ascendante.

Résultats

Entre 13 et 28 ovocytes ont été récupérés par souris, 70 à 90% étaient matures et 48 à 77% étaient fécondés. Les prélèvements de GP ont été effectués sur 38 ovocytes. Les analyses sont en cours.

En moyenne, 15 000 spermatozoïdes ont été analysés par souris. Les taux de gamètes avec un chromosome X sont de $49,83 \pm 3\%$ et de $49,28 \pm 2,02\%$ dans les spermatozoïdes bruts de souris wt et mutées, respectivement. Après migration ascendante, ils sont de $49,81 \pm 0,50\%$ et de $49,81 \pm 0,80\%$ dans le surnageant et de $49,58 \pm 1,44\%$ et de $49,76 \pm 0,62\%$ dans le culot des souris wt et mutées, respectivement. Aucune déviation du sex-ratio n'a été observée.

Discussion

Le chromosome Y n'est pas plus souvent transmis que le Xm. Se pose la question d'une capacité de fécondation différente entre les 2 types de gamètes. Il reste à comprendre s'il y a une asymétrie de

méiose, chez la femelle, en 1^{ère} ou 2^{ème} division, c'est-à dire si l'allèle Xm reste préférentiellement dans le pronucléus femelle tandis que l'allèle X ségrégerait davantage vers le 2^{ème} GP.

Pièce jointe : Abstract ARX Perrin Aurore Brest.docx

x28592 : Ataxie spinocérébelleuse de type 7 en pédiatrie: présentations cliniques et déterminants de l'histoire de la maladie**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Maissa Bah (1), Diana Rodriguez (2), Cécile Cazeneuve (3), Fanny Mochel (4), Agnese Suppiej (5), David Devos (6), Agathe Roubertie (7), Isabelle Meunier (7), Delphine Héron (4), Cyril Gitiaux (8), Aurore Curie (9), Frédéric Klapczynski (10), Nouha Allani-Essid (11), Rick Van Minkelen (12), Anneke Kievit (12), Joel Fluss (13), Bruno Leheup (14), Jeremy Do Cao (15), Domitille Gras (15), Samia Pichard (15), Yline Capri (16), Fanny Dubois (17), Isabelle Villaume (18), Isabelle Audo (19), Catherine Barondiot (20), Marion Barathon (21), Khaled Kandara (22), Georges Challe (23), Perrine Charles (4), Gaëtan Lesca (24), Pascal Chaîne (25), Pauline Comet-Didierjean (26), Claire Ewencyk (4), Alexandra Durr (4), Cyril Mignot (4)

1. Service de Génétique Clinique, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
2. Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
3. Unité Fonctionnelle de Neurogénétique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
4. Service de Génétique Clinique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
5. Dipartimento di Scienze Mediche-Seziobe Pediatria, Università degli Studi Ferrara, Ferrara, Italie
6. Service de Neurologie, CHRU de Lille, Lille, France
7. Service de Neuropédiatrie, CHU de Montpellier, Montpellier, France
8. Service de Neuropédiatrie, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
9. Service de Neuropédiatrie, Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon, France
10. Service de neurologie, CH de Meaux, Meaux, France
11. Service de Réanimation Pédiatrique, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France
12. Clinical Genetics, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Pays-Bas
13. Service de Neuropédiatrie, Hôpital des Enfants, Genève, Suisse
14. Service de Génétique Clinique, CHU de Nancy, Nancy, France
15. Service de Neuropédiatrie, Hôpital Robert Debré, Paris, France
16. Service de Génétique Clinique, Hôpital Robert Debré, Paris, France
17. Service de Neuropédiatrie, CHU de Grenoble, Grenoble, France
18. UF Neurobiologie Centre de Biologie Pathologie, CHRU de Lille, Lille, France
19. Service d'ophtalmologie, Hôpital des Quinze-vingt, Paris, France
20. Service de pédiatrie, CHU Nancy, nancy, France
21. Service de pédiatrie, CH Laennec, Creil, France
22. Cabinet de Pédiatrie, NC, Oyonnax, France
23. Service d'Ophtalmologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France
24. Unité de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
25. Cabinet de Neurologie, NC, Paris, France
26. Service de Pédiatrie, CH Nîmes, Montpellier, France

Mots clefs : ataxie progressive; enfants;**Résumé :**

L'ataxie spino-cérébelleuse de type 7 (SCA7), due à des expansions de triplets CAG dans le gène ATXN7, est surtout une maladie de l'adulte. Elle associe une dégénérescence cérébelleuse à une dégénérescence maculaire. La taille des expansions de CAG d'ATXN7 est inversement corrélée à l'âge du début et à la durée de la maladie. SCA7 en pédiatrie est rare et mal connue. Deux phénotypes pédiatriques sont admis : la forme infantile qui débute dans la première année et qui comprend une atteinte viscérale et la forme juvénile qui se différencie de la forme de l'adulte par sa sévérité et la rapidité de son évolution. Il n'existe jusqu'à maintenant pas de série dédiée à la description d'enfants atteints de SCA7 au début de la maladie.

Nous rapportons une série de 28 patients âgés de 0-15 ans au début de la maladie rassemblés grâce à des appels à collaboration. Les cliniciens référents ont rempli un tableau de recueil de données cliniques.

Le diagnostic a été établi dans seulement 12/28 cas (43%) pendant le suivi de l'enfant du fait d'un antécédent familial de SCA7 et dans 6/28 cas en post-mortem. Les présentations cliniques se répartissaient selon quatre signes inauguraux dépendant de l'âge : 1) une hypotonie et une absence de développement dans la forme congénitale, 2) une régression motrice chez les nourrissons plus âgés, 3) une ataxie chez les 1,5-4,5 ans, 4) des troubles visuels chez les enfants d'âge scolaire. La perte de marche survenait entre 2 et 30 ans (médiane 9,5 ans). On retrouvait la dystrophie rétinienne, l'atrophie cérébelleuse, les signes pyramidaux et oculomoteurs chez les patients de tous les groupes d'âge. Seuls les nourrissons de moins d'un an avaient une atteinte cardiaque et/ou rénale. Quinze patients sur 28 étaient décédés à un âge médian de 4 ans (1,8-19 ans).

L'étude de la littérature confirme l'existence des 4 présentations cliniques âge dépendantes. L'agrégation des descriptions de la littérature avec nos patients montre que ces tranches d'âge sont grossièrement corrélées à des gammes de CAG. L'âge du début de l'ataxie est cependant le déterminant le plus fiable de l'âge de perte de marche et de l'âge de décès des patients. Les formes congénitales sont de transmission paternelle, tandis que les formes sévères du nourrisson et du jeune enfant sont transmises par les parents des deux sexes.

Nous concluons que SCA7 chez l'enfant comprend quatre groupes cliniques distincts. L'histoire naturelle est déterminée par le nombre de CAG qui conditionne ces quatre groupes cliniques et par un « programme » intrinsèque à la maladie qui sous-tend les grandes étapes cliniques de la neurodégénérescence.

x28593 : Exploration génomique des médulloblastomes dans le syndrome CMMRD**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Julien MASLIAH-PLANCHON (1), Delphine BONNET (2), Natacha ENTZ-WERLE (3), Emmanuelle URO-COSTE (4), Christine BOURNEIX (1), Léa GUERRINI-ROUSSEAU (5), Francois DOZ (6), Olivier DELATTRE (7), Franck BOURDEAUT (8), Chrystelle COLAS (9)

1. Unité de Génétique Somatique, Institut Curie, Paris, France
2. Médecine interne et immunologie clinique, Hôpital Rangueil, Toulouse, France
3. Unité d'onco-hématologie pédiatrique, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Département de pathologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, Toulouse, France
5. Département d'oncologie pédiatrique, Gustave Roussy, Villejuif, France
6. Département d'oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France
7. Centre d'oncopédiatrie SIREDO, Institut Curie, Paris, France
8. Service d'oncologie pédiatrique, Institut Curie, Paris, France
9. Service d'Oncogénétique clinique, Institut Curie, Paris, France

Résumé :

Le médulloblastome (MB) est une tumeur cérébelleuse pédiatrique qui survient majoritairement de façon sporadique mais peut aussi être associée à des syndromes de prédisposition tels que le syndrome de Gorlin (lié à des variants pathogènes de *SUFU* ou *PTCH1*), le syndrome de Li-Fraumeni (*TP53*), ou le syndrome de Gardner (*APC*), entre autres. Beaucoup plus rarement les MB peuvent aussi survenir dans le cadre du syndrome de déficit de réparation des mésappariements constitutionnels (CMMRD) associé à des variants pathogènes bialléliques constitutionnels dans les gènes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*). Les MB peuvent être classés en quatre sous-groupes moléculaires (groupe WNT, groupe SHH, groupe 3 et groupe 4) et tous les cas liés aux prédispositions énumérées ci-dessus sont de groupe SHH (à l'exception de ceux liés à *APC* qui sont classés dans le groupe WNT).

La réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) est un mécanisme de réparation post-réplicatif capable de reconnaître et de réparer les insertions, les suppressions et les incorporations incorrectes de bases qui échappent à la relecture intrinsèque des polymérases. Ainsi, les tumeurs présentant un système MMR déficient présentent un phénotype d'instabilité des microsatellites (dit MSI-high) et un nombre de mutations anormalement élevé dans les tumeurs (dit TMB-high). Le CMMRD est un syndrome de prédisposition aux cancers de l'enfant caractérisé par l'apparition précoce de néoplasies malignes et en particulier de tumeurs cérébrales dont les médulloblastomes. Etant donné la rareté de ce syndrome, la caractérisation moléculaire, la prévalence et l'âge d'apparition des MB chez les patients atteints de CMMRD restent encore à ce jour largement méconnus.

Pour apporter une définition plus précise des MB qui surviennent dans le cadre de cette maladie génétique extrêmement rare, notre objectif a consisté à explorer trois MB survenus chez des patients atteints de CMMRD en étudiant le profil génomique (variants nucléotidiques et altération de nombre de copie), le sous-groupe moléculaire, l'instabilité des microsatellites, la charge mutationnelle et la signature mutationnelle des MB et en la comparant avec la grande cohorte de MB sporadiques (N = 149) collectés à l'Institut Curie depuis 2005. Les trois MB que nous avons analysé présentaient un TMB-high, des variants pathogènes tumoraux de *POLE* (N = 2) ou de *POLD1* (N = 1), des altérations génomiques des gènes de la voie SHH, une signature mutationnelle évocatrice, une instabilité des microsatellites et étaient de groupe SHH.

Une meilleure compréhension moléculaire des MB qui surviennent dans le cadre du CMMRD permettrait d'optimiser leur surveillance et ouvrirait la voie à de potentielles options thérapeutiques sachant que le TMB-high et le MSI-high constituent des biomarqueurs de sensibilité à l'immunothérapie.

x28594 : Deux variations hétérozygotes composites du gène PRKN différentes dans une même famille**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Jean-Marie Ravel (1, 2), Audrey Schalk (3), Mélissa Tir (4), Margaux Biehler (3), Nathalie Drouot (3), Maria Dolores Lorient (3), Jamel Chelly (3), Nadège Calmels (3)

1. Laboratoire de génétique médicale, CHRU Nancy, Nancy, France
2. Inserm, NGERE, Université de Lorraine, F-54000 Nancy, France, Vandoeuvre lès Nancy, France
3. Laboratoires de Diagnostic Génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Service de Neurologie, CHU Amiens, Amiens, France

Mots clefs : PARK2, PRKN, Parkinson, hérédité**Résumé :**

La maladie de Parkinson, 2^{ème} maladie neurodégénérative en terme de fréquence, est caractérisée par une bradykinésie, des tremblements de repos et une rigidité. Notre compréhension de la maladie de Parkinson a considérablement profité de l'avènement de l'ère de la génomique, permettant l'identification des causes moléculaires, la classification en sous-types cliniques ainsi que la possibilité de thérapies spécifiques aux gènes. Les variations bi-allélique du gène parkin (*PRKN*, anciennement *PARK2*) sont une cause fréquente de maladie de Parkinson juvénile (*PARK2*, MIM #600116). Le spectre mutationnel de *PRKN* est vaste et comprend des délétions, duplications ou triplications d'exons ainsi que des faux-sens, non-sens, variations d'épissage et de courtes délétions ou insertions ainsi que de rares substitutions dans les éléments régulateurs.

Nous rapportons le cas d'une famille avec 3 membres affectés portant deux combinaisons différentes de variations pathogènes *PRKN* bi-alléliques. Le proposant présente depuis l'âge de 40 ans un Parkinson typique mais lentement progressive. Sa sœur aînée présente également un Parkinson typique débuté à l'âge de 42 ans. La fille du proposant a développé une akinésie hémicorporelle gauche avec tremblement du membre supérieur gauche à 30 ans.

L'analyse d'un panel de 127 gènes responsables de troubles du mouvement a révélé deux délétions intragéniques à l'état hétérozygotes dans *PRKN* chez le proposant : NM_004562.2:c.(7+1_8-1)_ (171+1_172-1)del dans l'exon 2 et c.(534+1_535-1)_ (734+1_735-1)del chevauchant les exons 5 et 6. La ségrégation par qPCR de ces délétions a confirmé le statut d'hétérozygotie composite. La sœur du proposant présente le même génotype. Cependant, sa fille est uniquement porteuse hétérozygote de la délétion de l'exon 2. L'étude du panel de gènes chez elle a permis de mettre en évidence, en plus de la délétion de l'exon 2, une variation d'épissage à l'état hétérozygote NM_004562.2:c.933+1G > T de *PRKN*. Cette variation n'a pas été rapportée dans *gnomAD* et les algorithmes de prédiction sont en faveur d'une abolition du site d'épissage donneur canonique.

Nous décrivons un cas familial de maladie de Parkinson lié à *PRKN* causée par deux combinaisons différentes de variations pathogènes : deux délétions intragéniques pour le proposant et sa sœur et une délétion héréditaire associée à une variation d'épissage pour sa fille. Aucune corrélation phénotype-génotype n'a encore été proposée concernant la maladie de Parkinson associée à *PRKN*. Bien qu'il soit compliqué de conclure à partir d'une seule famille, nous soulignons le fait que la fille du proposant a développé ses symptômes environ dix ans avant son père. Il conviendrait donc de confronter cette observation à d'autres familles.

Cette présentation inhabituelle représente un défi pour les neurologues et les généticiens, sur la notion d'hérédité mais également sur les mécanismes moléculaires possibles au sein d'une même famille.

x28595 : Deux nouvelles variations touchant le codon Ser1275 dans le gène FLT4 causant une présentation prénatale du lymphœdème congénital type 1 chez 2 fœtus

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Yosra Lajmi (1), Giulia Petrilli (2), Charles Egloff (2), Juliette Nectoux (3), Clémence Molac (4), Nathalie Roux (2), Emmanuelle Pannier (5), Amale Achaia (2), Zaina Ait Arkoub (2), Sophie Chuon (2), Aurélie Coussement (3), Valérie Malan (2), Emmanuel Spaggiari (6), Maryse Bonnière (2), Ferehté Razavi (2), Jeanne Amiel (2), Bettina Bessièrès (2), Sarah Grotto (4), Tania Attié-Bitach (2)

1. Laboratoire de génétique et cytogénétique, Hôpital Universitaire Cochin, centre APHP, PARIS, France
2. Service de médecine génomique des maladies rares, Hôpital Universitaire Necker enfants malades, centre APHP, Paris, France
3. Laboratoire de génétique et cytogénétique, Hôpital Universitaire Cochin, centre APHP, Paris, France
4. Département de Génétique Clinique, Maternité Port-Royal, Hôpital Universitaire Cochin, centre APHP, Paris, France
5. Service de gynéco-obstétrique, Hôpital Universitaire Port-Royal, centre APHP, Paris, France
6. Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Universitaire Necker enfants malades, centre APHP, Paris, France

Mots clefs : Maladie de Milroy, Lymphœdème congénital type 1, FLT4, anasarque foetoplacentaire, chylothorax, hygroma

Résumé :

Le lymphœdème héréditaire type 1 (OMIM 153100) est une affection congénitale rare qui se présente par le développement d'un œdème chronique affectant le plus souvent les membres inférieurs. Il est caractérisé par une expression et un âge d'apparition variables allant d'un simple œdème touchant le dos des pieds à une anasarque foetoplacentaire. Cette affection génétiquement hétérogène est majoritairement due à des mutations du gène *FLT4* de transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. Nous rapportons 2 cas de révélation anténatale avec mutation de *FLT4* touchant le même codon. Le premier cas concerne un fœtus avec une hyperclarté nucale découverte à l'échographie du 1^{er} trimestre. Il s'agit d'une 2^{ème} grossesse de parents non apparentés en bonne santé mise à part une surdité congénitale non explorée chez la mère. L'évolution a été marquée par l'apparition d'un épanchement pleural bilatéral d'aggravation progressive avec compression du cœur et des poumons malgré la mise en place d'un drain thoracique. Le bilan étiologique standard était négatif (RAI, sérologies CMV et parvovirus B19 et analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA)). En raison du retentissement de cet épanchement sur le développement des poumons, une interruption médicale de grossesse (IMG) a été réalisée. L'examen foetoplacentaire a mis en évidence une anasarque foetoplacentaire et une hypoplasie pulmonaire chez un fœtus masculin, sans autre anomalie. Le 2^{ème} cas concerne la deuxième grossesse de parents non apparentés bien portant. La 1^{ère} grossesse de ce couple avait été interrompue pour hygroma kystique, sans examen qu'un examen foetopathologique soit réalisé. Lors de la 2^{ème} grossesse, une hyperclarté nucale a été mise en évidence à l'échographie du 1^{er} trimestre avec développement d'un épanchement pleural bilatéral à 16 SA, sans malformations associées. L'ACPA était normale. Une IMG a été réalisée à la demande des parents, et l'examen foetoplacentaire a confirmé l'hygroma kystique isolé chez un fœtus féminin. Le séquençage d'exome (SE) en trio réalisé dans les deux familles a identifié une variation différente du gène *FLT4* touchant toutes deux le codon Ser1275. Cette dernière a été héritée de la mère dans les 2 cas. Une variation différente survenue *de novo* touchant le même codon a été rapportée dans la littérature, avec une présentation prénatale suggérant que les variations de ce codon puisse être responsable de formes prénatales. L'hygroma kystique et l'anasarque foetoplacentaire sont des manifestations non spécifiques rencontrées dans un grand nombre de pathologies et sont généralement parmi les premiers

signes d'appel en échographie prénatale. Ces résultats soulignent l'intérêt de l'intégration du SE dans la pratique clinique prénatale dans les pathologies se présentant par des anomalies développementales hétérogènes et non spécifiques. Ils soulignent aussi la difficulté d'interprétation des variants hérités dans les pathologies à pénétrance incomplète.

Pièce jointe : Abstract Assises Yosra LAJMI.docx

x28596 : Inversion paracentrique du chromosome 10p et variation du développement sexuel : A propos d'un cas

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

fatima maarouf (1), Wafaa Bouzroud (1), Yousra Ibenbrahim (1), Sarah Berrada (1), Rachida Errahli (1), Nora Imelloul (1), Amal Tazzite (2), Hind Dehbi (1, 2)

1. Laboratoire de génétique médicale , Centre Hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca , Casablanca, Maroc

2. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

Mots clefs : Cryptorchidie, micropénis, inversion 10p, AKR1C2, AKR1C4.

Résumé :

La cryptorchidie est la maladie congénitale la plus fréquente chez les garçons. Elle touche 2,7% des nouveau-nés à termes et 21% des prématurés. Elle est bilatérale dans 2/3 des cas et la descente testiculaire spontanée est observée dans deux cas sur trois durant la première année de vie. Dans certains cas, elle s'intègre dans un syndrome polymalformatif. Sa pathogénie fait intervenir plusieurs facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux. Par ailleurs, elle représente un facteur de risque d'infertilité masculine.

Nous rapportons le cas d'une cryptorchidie bilatérale observée chez un garçon âgé de 8 ans, issu d'un mariage consanguin au 1^{er} degré. Le patient présente un micropénis, sans hypospadias ni d'autres signes cliniques associés. Aucune histoire familiale n'a été rapportée. L'échographie inguino-scrotale et la TDM abdomino-pelvienne confirment la cryptorchidie bilatérale tandis qu'une exploration endocrinienne n'a pas été faite. Le caryotype constitutionnel standard a montré la présence d'une inversion paracentrique au niveau du 10p : 46, XY, inv (10) (p14pter). L'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) est en cours de réalisation ainsi que le caryotype des parents.

La cryptorchidie et les micropénis font partie des variations du développement sexuel (VDS). Ce phénotype a été associé à la duplication ou la délétion partielle de la région chromosomique 10p14pter observé dans le cadre d'un syndrome malformatif ce qui suggère que cette région comporte probablement des gènes dosages-sensitives. En effet, la région 10p15.1 comporte deux gènes *AKR1C2* et *AKR1C4* impliqués dans la réversion sexuelle. Le gène *AKR1C2* codant pour la protéine 3-Alpha-Hydroxysteroid Déshydrogénase Type III et le gène *AKR1C4* codant pour la protéine 3-Alpha-HSD de type I participent au métabolisme des glucocorticoïdes, des progestatifs, des prostaglandines et des précurseurs des acides biliaires. Par conséquent, des mutations au niveau de ces gènes pourraient être responsables des anomalies de la différenciation sexuelle par altération des voies classiques et alternatives de la biosynthèse des androgènes testiculaires. Ainsi, la mutation simultanée des deux gènes a été suspectée de provoquer un désordre dans la différenciation sexuelle et la délétion complète de ces gènes pourrait induire un déficit dans la stéroïdogénèse.

Le phénotype de notre patient peut être attribué à l'inversion paracentrique du 10p mais l'existence d'un microremaniement non visible au caryotype notamment dans la région 10p15.1 va nous permettre de mieux corréler le phénotype au génotype, d'où la nécessité de réaliser l'ACPA afin de fournir un conseil génétique précis et une prise en charge adéquate.

Pièce jointe : Abstract Fatima 1.docx

x28597 : Caractéristiques clinicopathologiques et génomiques du syndrome de MIRAGE : à propos de 12 cas

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Cindy COLSON (1), cindy colson (1), Morgane STICHELBOU (2), arnaud molin (3), Fabienne ALLIAS (4), Candace BEN SIGNOR (5), Pierre CHATELAIN (6), Louise DEVISME (2), marion gérard (7), Pierre-Simon Jouk (8), Dulanjalee KARIYAWASAM (9), Pilippe LOGET (10), Sylvie MANOUVRIER (1), jelena martinovic (11), Graziella PINTO (9), Chloé QUELIN (12), Christel THAUVIN (13), Delphine MALLET (14), Florence ROUCHER-BOULEZ (14)

1. Génétique clinique, CHU Lille, Lille, France
2. pathologie, CHU Lille, Lille, France
3. cytogénétique, CHU Caen, Caen, France
4. pathologie, CHU Lyon, LYON, France
5. pédiatrie, CHU Dijon, Dijon, France
6. endocrinologie pédiatrique, CHU Lyon, LYON, France
7. génétique clinique, CHU Caen, caen, France
8. Génétique, CHU Grenoble, Grenoble, France
9. endocrinologie pédiatrique, APHP Necker, paris, France
10. pathologie, CHU Rennes, Rennes, France
11. Génétique, APHP, paris, France
12. Génétique clinique, CHU Rennes, Rennes, France
13. Génétique, CHU Dijon, Dijon, France
14. Biochimie Biologie Moléculaire, CHU Lyon, LYON, France

Mots clefs : MIRAGE syndrome, SAMD9, foetus, placenta, cellules à cytoplasme spumeux, ADG, RCIU, hypoplasie surrénalienne, oligoamnios

Résumé :

Le syndrome de MIRAGE (SM, OMIM # 617053) est un acronyme pour un syndrome rare multisystémique à haut taux de mortalité caractérisé par : Myélodysplasie (MDS), Infections, Retard de croissance, Hypoplasie surrénalienne, anomalies Génitales (ADG) et Entéropathie. Narumi et al. ont identifié des variations pathogènes gain de fonction et principalement *de novo*, dans le gène *SAMD9* (*Sterile Alpha Motif Domain contenant 9*, *610456), un gène répresseur de croissance situé en 7q21.2. À ce jour, une cinquantaine de cas avec SM typique confirmé génétiquement sont décrits. Une pénétrance incomplète et une expressivité clinique variable sont observées. Le large spectre du SM et la survie des patients peut s'expliquer par un mécanisme compensateur permettant d'échapper à l'effet inhibiteur de croissance de la mutation (adaptation par aneuploïdie avec perte du chr7 muté ou par apparition d'une seconde variation stop en somatique sur *SAMD9*). Malgré de multiples décès périnataux, l'analyse post-mortem est rarement décrite. Un RCIU, une hypoplasie surrénale et une ADG externe avec hypoplasie/dysgénésie surrénalienne, thymique et gonadique ainsi que des signes neuropathologiques sont rapportés. Narumi et al. ont décrit des cellules corticosurrénales spécifiques d'apparence « spumeuse ». Le placenta serait caractérisé par des villosités distales anormales.

Le but de cette étude est d'étudier les caractéristiques clinicopathologiques et moléculaires du SM afin de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique, l'expressivité clinique variable et le devenir des patients, à partir de 12 cas confirmés (9 autopsies). Nous apportons 3 nouvelles mutations de *SAMD9* ainsi qu'une comparaison aux diagnostics différentiels.

Tous les patients avaient un RCIU avec des altérations placentaires ainsi qu'une atteinte surrénalienne fréquente (77%). Pour les 11 46,XY, tous avaient une ADG variable. Dans 89%, la grossesse était marquée par un oligoamnios, expliquant les principaux signes dysmorphiques décrits hormis les mains courtes avec doigts larges et éffilés (62%). Le placenta était caractérisé par une hypoplasie constante associée à des anomalies des troncs villositaires et villosités distales avec élargissement de l'espace intervillositaire (50%) et à une fibrose villositaire (50%). Presque la moitié présentait une hypoplasie rénale, suggérant avec les données de la littérature, une atteinte précoce et évolutive. Les cellules surrénaliennes spécifiques avec cytoplasme spumeux sont inconstamment retrouvées (25%). Le spectre des lésions neuropathologiques s'élargit par des lésions plus sévères. Les interruptions tardives de grossesse et la prématurité de sévérité variable, sont constantes. Par ailleurs, aucune corrélation génotype phénotype n'est retrouvée.

Il s'agit de la plus grande série de cas typiques de SM avec mutation *SAMD9* et description autopsique, permettant de préciser le phénotype clinicopathologique fœtal et infantile, et élargissant le phénotype et le génotype du SM.

x28598 : Triplification du locus du gène CNTN6 chez un patient présentant une déficience intellectuelle syndromique : conséquences transcriptionnelles d'un gain génomique à partir d'un modèle de cellules souches pluripotentes induites (iPS)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Romain Nicolle (1, 2), Ekin Ucuncu (2), Karine Siquier-Pernet (2), Genevieve Baujat (1), Emmanuelle Ollivier (3), Patrick Nitschke (3), Christine Bole-Feysot (4), Nathalie Lefort (5), Alex Hastie (6), Serge Romana (1, 2), Valérie Malan (1, 2), Vincent Cantagrel (2)

1. Fédération de Génétique et Médecine Génomique, Hôpital Necker-Enfants-Malades, Paris, France
2. Université de Paris, Developmental Brain Disorders Laboratory, Institut Imagine, INSERM UMR 1163, Paris, France
3. Bioinformatics Core Facility, Institut Imagine, INSERM UMR 1163, Paris, France
4. Genomics Platform, Institut Imagine, INSERM UMR 1163, Paris, France
5. iPSC Core Facility, Institut Imagine, INSERM UMR 1163, Paris, France
6. Clinical Affairs, Bionano Genomics, San Diego, France

Mots clefs : CNTN6, triplification génique, cellules iPS, RNA-seq

Résumé :

La compréhension des bases physiopathologiques des troubles neurodéveloppementaux des patients porteurs de déséquilibres génomiques est particulièrement complexe du fait de l'inaccessibilité des neurones pour l'étude des profils d'expression génique. Ceci est particulièrement patent en cas de duplications ou triplifications géniques car à l'inverse d'une haploinsuffisance par délétion, il n'existe pas d'équivalent en termes de SNV. La production de cellules souches pluripotentes induites (iPS) à partir de cellules de patients porteurs d'anomalies chromosomiques et leur différenciation en neurones est un moyen efficace pour contourner ces difficultés. Des études fonctionnelles de gains de matériel chromosomique dans des neurones obtenues par iPS ont révélé la puissance de cette approche. C'est le cas par exemple de l'étude des duplications au locus du gène *CHRNA7* (*Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 7 Subunit*) par Gillentine et al. (2017) qui a montré que les gains entraînaient une diminution du nombre de récepteurs CHRNA7 à la membrane plasmique.

Nous rapportons ici le cas d'un patient présentant un trouble du neurodéveloppement porteur d'une triplification *de novo*, impliquant le locus du gène *CNTN6* (*Contactin 6*), détectée par CGH-array. Les contactines sont des molécules d'adhésion cellulaire (CAM) qui appartiennent à la superfamille des Immunoglobulines et qui sont liées à la membrane plasmique par une ancre glycoposphatidyl-inositol (GPI). Ces molécules jouent un rôle majeur au cours du développement du système nerveux central dans des processus tels que la prolifération des progéniteurs neuronaux, la migration neuronale et la synaptogénèse. Chez l'Homme, il existe six gènes de contactine, dont *CNTN6* qui est localisé en 3p26.3 à proximité de *CNTN4* et *CHL1* qui codent également des CAM, impliquées dans le développement cérébral. Ces différents gènes sont prédits pour être localisés au sein d'un même TAD (*Topologically Associated Domain*) et pourraient être co-régulés. Plusieurs études dans la littérature ont montré que des CNV (Copy Number Variant) impliquant le locus du gène *CNTN6* seraient associés à des troubles du neurodéveloppement comme les troubles du spectre autistique, la déficience intellectuelle ou encore le syndrome de Gille de la Tourette. Cependant, la pathogénicité de ce CNV reste encore discutée en raison de l'absence de son enrichissement dans des études cas-témoins et de la fréquence de parents porteurs asymptomatiques.

Chez notre patient, afin de déterminer l'impact fonctionnel de ce CNV, nous avons généré des neurones par différenciation de cellules souches pluripotentes induites obtenues à partir de ses

fibroblastes. Une étude préalable par séquence haut débit de génome en trio n'a pas révélé de variant pathogène dans le reste du génome. Les analyses transcriptomiques sont en cours afin d'évaluer l'impact de ce CNV sur l'expression du gène *CNTN6* ainsi que sur les gènes adjacents.

x28599 : Analyse du polymorphisme L432V du gène CYP1B1 chez des patients marocains atteints du glaucome congénital primitif

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

fatima maarouf (1), Amine Haddad (2), Amal Tazzite (3), Wafaa Bouzroud (1), Yousra Ibenbrahim (1), Hind Dehbi (1, 3)

1. Laboratoire de génétique médicale , Centre Hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca , Casablanca, Maroc
2. Service d'ophtalmologie, Hôpital 20 Août 1953, Centre Hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca , Casablanca, Maroc
3. Laboratoire de Pathologie Cellulaire et Moléculaire, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Casablanca, Maroc

Mots clefs : Glaucome congénital primitif, pression intraoculaire, CYP1B

Résumé :

Le glaucome congénital primitif est une pathologie oculaire d'origine génétique, qui résulte d'un défaut du développement de l'angle irido-cornéen. Ceci entraîne une augmentation de la pression intraoculaire au cours des trois premières années de la vie qui se manifeste par une détérioration du nerf optique et une cécité irréversible. Un large spectre de polymorphismes touchant le gène *CYP1B1* semble être impliqué dans cette pathologie notamment le rs1056836, 4326C > G (L432V). L'objectif de cette étude préliminaire est l'analyse du polymorphisme 4326C > G (L432V) du gène *CYP1B1* dans un échantillon de patients marocains atteints du glaucome congénital primitif. L'ADN génomique de douze patients atteints du glaucome congénital primitif, recrutés du service d'ophtalmologie durant la période allant de mai 2020 à mai 2021 , a été analysé par la technique de PCR-RFLP. Tous les sujets ont donné leur consentement éclairé. La recherche du variant étudié a montré son absence chez l'ensemble des patients. Il est bien évident que la petite taille de l'échantillon et la non exploration du polymorphisme chez des témoins sains présentent une limite de notre étude. Cependant, ces résultats préliminaires seraient peut-être en faveur de la rareté du polymorphisme chez ces patients marocains glaucomateux. Une étude élargie intéressant des témoins sains et des patients atteints de glaucome congénital primitif est nécessaire pour confirmer ces résultats.

Pièce jointe : Abstract Fatima Glaucome.docx

x28605 : A propos d'un remaniement chromosomique complexe du chromosome 2 détecté en période prénatale et illustrant l'importance des analyses structurales pangénomiques.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Julie Amiot (1), Kevin Cassinari (1), Eric Verspyck (2), Claude Houdayer (1), Gaël Nicolas (1), Nathalie Le Meur (1), Pascal Chambon (1), Géraldine Joly-Helas (1)

1. Department of Genetics, Normandie University, UNIROUEN, Inserm U1245 and CHU Rouen, F-76000, Rouen, France

2. Department of Gynecology and Obstetrics, Rouen University Hospital, Rouen, France

Mots clefs : Cytogénétique prénatale, réarrangements complexes

Résumé :

Les modalités du diagnostic prénatal des anomalies chromosomiques sont en évolution constante avec la mise en œuvre des techniques de plus en plus performantes. Dans un nombre croissant d'indications, l'analyse morphologique des chromosomes par caryotype est désormais remplacée par des techniques moléculaires, les analyses chromosomiques sur puces à ADN (ACPA), elle-même en voie de remplacement par le séquençage d'exomes ou de génomes. Nous rapportons une observation d'un remaniement chromosomique s'avérant cependant nettement plus complexe que ne le laissaient prévoir les techniques moléculaires.

Au cours du suivi d'une 4^{ème} grossesse d'un même conjoint d'une patiente de 35 ans (2 enfants bien portants et une fausse couche spontanée), l'échographie du 2^{ème} trimestre révéla un retard de croissance intra-utérin, une sténose duodénale ainsi qu'une agénésie rénale et vésicale. Sur l'amniocentèse réalisée à 24 SA, l'ACPA (CGH-array, Agilent, 180K) détecta une délétion interstitielle 2p24.3-p24.1 de 9,7 Mb. Cette délétion emportait 29 gènes dont *MYCN*, responsable du syndrome de Feingold (OMIM 164280) de transmission autosomique dominante, qui expliquait certainement le phénotype échographique fœtal. Une interruption médicale fut demandée par le couple, et effectuée à 29 SA. Réalisé à titre systématique suite à la détection d'une anomalie chromosomique, le caryotype fœtal retrouvait une translocation réciproque t(2;17)(p22;q32), confirmée par technique de FISH. L'étude parentale, par caryotype et FISH, mit en évidence un remaniement complexe impliquant l'un des chromosomes 2 du père et associant : *i.* la translocation réciproque t(2;17)(p22;q23), *ii* une seconde translocation réciproque t(2;4)(q32;q32) et *iii.* une insertion de la région 2p24 ins(2;2)(p24.3,q?). Le fœtus était donc porteur de la délétion 2p24.3p24.1 conséquence de l'insertion paternelle, et de la translocation réciproque t(2;17)(p22;q23), mais pas de la deuxième translocation réciproque t(2;4)(q32;q32). Ainsi, un nouvel évènement de recombinaison entre les bras longs des chromosomes 2 ayant eu lieu lors de la méiose paternelle permet d'expliquer l'origine du remaniement fœtal. D'autres anomalies plus fines et non visibles au caryotype sont en cours d'exploration par cartographie optique. Cette observation rappelle l'importance d'une exploration pangénomique chez le cas index et ses parents, suite à la découverte d'un CNV de grande taille, notamment pour la recherche d'une insertion parentale. Elle souligne également l'intérêt du développement des approches de cartographie optique/séquençage de longues molécules, qui permettront d'objectiver simultanément les variations de structure aussi bien équilibrées que déséquilibrées à haute résolution.

x28606 : LRP5 et vitréorétinopathie exsudative : un exemple d'expressivité variable intra-familiale

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mathis LEPAGE (1), Adrien COUTU (2), Caroline JANEL (1), Sarah LANGLAIS (1), Isabelle CREVEAUX (1), Fanny LAFFARGUE (3)

1. Service de Biochimie et Génétique moléculaire, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
2. Service d'Ophtalmologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
3. Service de Génétique médicale, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Mots clefs : LRP5, vitréorétinopathie exsudative, expressivité variable

Résumé :

Nous rapportons le cas d'une enfant de 5 ans chez laquelle a été diagnostiqué à l'âge de 3 mois une cataracte congénitale droite polaire postérieure avec persistance du vitré primitif, prise en charge par chirurgie. Nous avons identifié par une analyse d'exome en trio une variation de séquence à l'état hétérozygote c.3515G>A [p.(Arg1172His)] dans l'exon 16 du gène *LRP5*. Les éléments cliniques rapportés sont compatibles avec une vitréorétinopathie exsudative. Le variant est transmis par la mère, a priori asymptomatique.

Cette variation de séquence n'a pas été décrite à ce jour dans la littérature ou les bases de données LOVD et gnomAD. Elle est rapportée dans la base de données ClinVar comme "de signification inconnue" (classe 3 selon la classification ACMG) et retrouvée 1 fois à l'état hétérozygote dans ExAC.

Elle prédit au niveau protéique le remplacement d'une arginine par une histidine, 2 acides aminés aux propriétés physico-chimiques proches, en position 1172 dans le domaine fonctionnel "LDL-R like ligand binding". Les algorithmes bio-informatiques (SIFT, Provean, Mutation Taster, Polyphen v2) s'accordent à prédire ce variant comme délétère.

Le gène *LRP5* code une protéine de la famille des LDLR (récepteurs des lipoprotéines de faible densité). Elle agit en synergie avec d'autres protéines pour induire la transcription de certains gènes via l'activation de la voie de signalisation Wnt. LRP5 joue un rôle dans le développement oculaire en participant à la disparition de la vascularisation du vitré primitif au cours du développement.

Des anomalies du gène *LRP5* sont responsables, entre autres, de vitréorétinopathie exsudative de type 4 (OMIM#601813). Il s'agit d'une pathologie à transmission autosomique dominante qui se caractérise par un développement incomplet de la vascularisation rétinienne périphérique. Le développement centrifuge des vaisseaux à partir du nerf optique s'arrête précocement, et leur aspect est souvent rectiligne dans la partie temporale de la rétine. Cette vascularisation anormale s'accompagne d'une ischémie entraînant le développement de nouveaux vaisseaux anormaux notamment à la surface de la rétine (au risque de la décoller). Les manifestations cliniques sont variables, même au sein d'une même famille, de sévères (cécité durant l'enfance) à mineures (peu ou pas de problème ophtalmologique, petite surface non vascularisée en périphérie de la rétine).

Un examen ophtalmologique est prévu chez la mère de la patiente à la recherche de lésions rétinienne (patiente paucisymptomatique ?). Cependant, sur la base de la concordance phénotypique et en l'absence d'autre variation de type SNV ou CNV identifiée chez cette patiente, nous retenons actuellement ce variant faux-sens comme probablement pathogène.

Ce cas illustre la variabilité d'expression des anomalies de ce gène, y compris intrafamiliale et la difficulté dans ce contexte d'attribuer un classement ACMG à un variant.

Pièce jointe : Abstract LRP5_210929-revSL_IC_CJ.docx

x28608 : Monosomie 9p ou syndrome d'Alfi : particularité d'un chromosome 9 en anneau : à propos d'un cas

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Amira Benzarti (1, 2), Abdallah Ghourabi (3), Mohamed Ali Ksentini (4), Noomen Batita (5), Ali Saad (1, 2), Sarra Dimassi (1, 2)

1. Laboratoire de Cytogénétique, de Biologie Moléculaire et de Biologie de la Reproduction, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie
2. Faculté, de médecine de Sousse, Sousse, Tunisie
3. Cabinet, de gynécologie de libre pratique, Médenine, Tunisie
4. Laboratoire, d'analyses médicales spécialisé en génétique médicale, Sfax, Tunisie
5. Laboratoire, d'analyses médicales, Sfax, Tunisie

Mots clefs : chromosome en anneau, syndrome d'Alfi, monosomie 9p, CGH array

Résumé :

Les chromosomes en anneau sont des anomalies chromosomiques rares avec une incidence de 1/50 000. Ils résultent généralement de deux cassures chromosomiques terminales suivies par une fusion des deux bouts chromosomiques. Cette perte génomique peut entraîner un phénotype pathologique. Une variabilité phénotypique peut exister selon les points de cassures, le contenu génique mais également selon l'instabilité méiotique et mitotique du chromosome en anneau.

Nous rapportons le cas d'un enfant âgé de 2ans et 3 mois, ayant consulté le service de cytogénétique et de biologie de la reproduction du CHU Farhat Hached Sousse pour complément d'exploration cytogénétique moléculaire d'un anneau du chromosome 9 découvert en mosaïque. Le patient était porteur d'un retard psychomoteur (RPM), d'une dysmorphie faciale (DF), d'une trigonocéphalie, d'anomalies de développement de l'appareil génital et d'une cardiopathie à type de communication inter-auriculaire.

L'Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH array) a révélé une délétion 9p isolée, de 18Mb en 9p24.3-p22.1 emportant 48 gènes OMIM. L'Hybridation *in-situ* Fluorescente (FISH) a confirmé la délétion subtélomérique 9p et l'intégrité de la région subtélomérique 9q. Les caryotypes des parents étaient sans anomalies.

La monosomie 9p a été décrite dans le cadre du syndrome d'Alfi. Une région critique en p22.2-p23 entre 11,4Mb et 14,9Mb à distance du télomère 9p faisant 3,5Mb a été définie comme la région critique du syndrome de délétion 9p. Notre patient présente une délétion *de novo* englobant cette région critique. La délétion chez notre patient emporte plusieurs gènes : *FREM1*, *CER1*, *VLDLR*, *ZDHHC21*, *DMRT1*, et *TYRP1*. Les gènes de la famille *DMRT* sont connus impliqués dans la réversion sexuelle ; Notre patient présente des bourses hypoplasiques, un micropénis et une ectopie testiculaire. L'haploinsuffisance du gène *FREM1* est connue incriminée dans la fusion prématurée de la suture métopique à l'origine de la trigonocéphalie. Notre cas index présente une communication inter-auriculaire bien que la présence d'une cardiopathie congénitale n'est pas commune dans le syndrome de délétion 9p. Les gènes *VLDLR*, *ZDHHC21* ont été décrits respectivement responsables de troubles du spectre autistique et de déficience intellectuelle.

Notre patient présente un chromosome 9 en anneau, découvert *de novo*, dont la délétion télomérique a seulement inclus le bras court. Cela rend compte de la particularité des mécanismes de formation de ces chromosomes en anneau. L'instabilité chromosomique de cette anomalie chromosomique peut se surajouter à la variabilité phénotypique du syndrome de délétion 9p.

x28609 : Une duplication récurrente 17q11.2 identifiée dans un contexte de retard du développement et d'hypotonie : Présentation d'un nouveau cas et revue de la littérature.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Angèle May (1), Anne-Marie Guerrot (1), Nathalie Le Meur (1), Pascal Chambon (1), Géraldine Joly-Helas (1), Mathieu Castelain (1), Gaël Nicolas (1), Claude Houdayer (1), Lucie Guyant-Marechal (1, 2), Kevin Cassinari (1)

1. Department of Genetics, Normandie University, UNIROUEN, Inserm U1245 and CHU Rouen, F-76000, Rouen, France

2. Department of Neurophysiology, Rouen University Hospital, Rouen, France

Mots clefs : CNV, NF1, 17q11.2, hypotonie, duplication**Résumé :**

Les délétions et duplications 17q11.2 de 1,3 Mb, impliquant le gène *NF1*, sont des évènements récurrents mais relativement rares. Ces CNV sont médiés par *Non-Allelic Homologous Recombination* (NAHR) flanquées par des *Low Copy Repeat* (LCR). Les délétions sont retrouvées dans environ 5% des neurofibromatoses de type 1 et conduisent à un phénotype généralement plus sévère que les variations nucléotidiques du gène *NF1*, notamment sur le versant neurodéveloppemental et le risque de cancers. Les duplications sont, quant à elles, plus rares et le phénotype (OMIM 618874) a été décrit plus récemment. A l'heure actuelle, 20 cas sporadiques ou familiaux de cette duplication 17q11.2 sont recensés dans la littérature. Ces duplications 17q11.2 sont majoritairement rapportés chez des patients présentant des troubles du neurodéveloppement, de degrés variables, et sont souvent associées à une dysmorphie et à des signes cliniques inconstants, y compris des taches café au lait. Elles sont parfois héritées de parents asymptomatiques ou retrouvées chez des apparentés sains et sont considérées comme CNV de pénétrance incomplète et expressivité variable (PIEV). Cependant, leur rareté dans les bases de données de CNV polymorphiques (DGV, gnomad-SV) suggère que leur pénétrance pourrait être plutôt élevée. Nous rapportons ici le cas d'un patient de 27 ans qui présente une duplication 17q11.2 et un tableau de retard du développement avec une hypotonie prédominante.

Le patient est né à terme avec des mensurations normales. Il a présenté une hypotonie avec un décalage des acquisitions motrices (station assise à 9 mois et marche à 17 mois). Il a eu quelques difficultés scolaires avec un QIt évalué à 75. L'IRM cérébrale a montré des espaces de Virchow-Robin dilatés et une dysgénésie du corps calleux. Il a été adressé en consultation de Génétique pour suspicion de myopathie à l'âge de 20 ans devant des muscles grêles et une fatigabilité à l'effort. Son examen neurologique était normal. Il avait un discret ptosis et une dysmorphie (fentes palpébrales étroites, lèvre supérieure fine, menton proéminent). Les bilan musculaires (y compris une biopsie) et métaboliques étaient normaux. L'analyse chromosomique par CGH-Array (Agilent, 180K) a mis en évidence une duplication 17q11.2 de 1,35 Mb : arr[GRCh37]17q11.2(29011937_30362413)x3 correspondant à la duplication récurrente 17q11.2. Les analyses par PCR digitale chez le patient et ses parents ont confirmé la duplication et indiqué qu'elle était survenue *de novo*. La détection de ce CNV a permis d'expliquer le phénotype neurodéveloppemental du patient. La présence d'une hypotonie a été soulignée chez certains patients présentant des CNV similaires (DECIPHER). La détection de ce CNV et la réévaluation clinique du patient ont permis de considérer que le phénotype retrouvé était plus évocateur d'un problème de coordination et de tonus global plutôt que d'une myopathie.

Pièce jointe : Duplication 17q11.2 _ Rouen_VF.docx

x28610 : Particularité d'un patient porteur d'une monosomie 10p associée à une duplication 3q29

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Amira Benzarti (1, 2), Jihène Methlouthi (3, 2), Maryem Bouden (3), Soumaya Mougou-Zerelli (1, 2), Ali Saad (1, 2), Nabiha Mahdhaoui (3, 2), Dorra H'mida (1, 2)

1. Laboratoire de Cytogénétique, de Biologie Moléculaire et de Biologie de la Reproduction, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

2. Faculté, de médecine de Sousse, Sousse, Tunisie

3. Service de néonatalogie, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Résumé :

DiGeorge syndrome (DGS) represents a heterogeneous entity presenting several clinical features. DGS is mostly associated with deletions within 22q11.2 albeit DiGeorge-like phenotype has been described in 10p deletions.

Here, we report on a case of 1-month-old girl referred to the laboratory of cytogenetics, molecular genetics and reproductive biology in Farhat HACHED Hospital Sousse-Tunisia, for genetic investigation of hypotrophy, hypocalcemia, renal agenesis and facial dysmorphism.

Conventional karyotype analysis was normal. However, Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) revealed a deletion of *GATA3* gene within 10p14 and a duplication of *DLG1* gene within 3q29. The association of 10p deletion and 3q29 duplication suggested the presence of parental translocation, which was confirmed by karyotyping and Fluorescence *in-situ* hybridization FISH showing a maternal balanced translocation.

10p deletion is considered as a contiguous gene deletion syndrome. Two non-overlapping regions were reported: the Di-George critical region II located on 10p13-14, and the Hypoparathyroidism, sensorineural Deafness, Renal anomaly (HDR) syndrome region located on 10p14-10pter. *GATA3* gene is assumed to be involved in embryonic development of the parathyroids, auditory system and kidneys. Our patient had renal agenesis, hypocalcemia but no heart malformation nor thymic absence. In order to establish a better genotype-phenotype correlation, array-comparative genomic hybridization analysis is intended to determine the extent of the deletion. Furthermore, 3q29 duplication, found in our patient, is known to be silent, but two-hit hypothesis is thought to be plausible, and symptoms can therefore be shown, including heart and eye anomalies.

We showed that MLPA can detect chromosomal imbalances, especially when it comes to small aberrations. Further explorations are recommended for our patient such as eye examination and hearing check. Additional genetic analysis are planned for an accurate genotype-phenotype correlation. Genetic counseling is important in this case, and prenatal diagnosis is highly suggested.

x28612 : Etude clinique et génétique du syndrome de Peutz Jeghers : à propos de trois familles

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

sana gabteni (1), ridha mrad (1), rim meddeb (1), Faten Fedhila (2), Mediha Trabelsi (1), Neila Belguith (3)

1. service des maladies congénitales et héréditaires , hôpital charles nicolle, tunis, Tunisie
2. service d'oncopédiatrie, Hôpital d'enfants, Beb Saadoun, tunis, Tunisie
3. service des maladies congénitales et héréditaires, hôpital charles nicolle , TUNIS, tunis, Tunisie

Mots clefs : Syndrome de Peutz jeghers, polypose, lentiginose, STK11

Résumé :

Introduction

Le syndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) est une affection gastrointestinale héréditaire, d'expressivité variable associant des hamartomes digestifs et une lentiginose péri-orificielle avec un risque élevé de cancers digestifs, mammaires, gynécologiques et gonadiques. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante due à une mutation germinale du gène STK11

L'objectif de notre travail est de présenter les particularités cliniques et moléculaires du SPJ chez trois familles tunisiennes.

Patients et méthodes

Cette étude a été menée sur sept patients appartenant à trois familles (F1, F2, F3) qui ont été adressées à la consultation d'oncogénétique pour suspicion de SPJ. Une enquête génétique, un examen clinique et une étude moléculaire par séquençage direct des exons codants du gène STK11 ont été réalisées.

Observation

L'âge médian de diagnostic était de 18 ans avec des extrêmes d'âge de 4 ans et 32 ans. Le motif de consultation était une suspicion clinique de SPJ dans tous les cas. Les circonstances de découverte étaient une occlusion intestinale à l'âge de 12 ans chez deux patientes, une invagination intestinale à l'âge de 4 ans, un prolapsus rectal à l'âge de 3 ans, une polypose adénomateuse à l'âge de 28 ans et une lentiginose chez deux patients.

La coloscopie a objectivé une polypose digestive disséminée chez 5/7 patients. L'examen dermatologique a révélé une lentiginose chez tous les patients. Des antécédents familiaux de cancers du sein et de colon au niveau de la branche maternelle ont été notés chez F3.

L'étude génétique a permis d'identifier une mutation délétère (c.200T>C) au niveau de l'exon 1 à l'état hétérozygote chez F1, une mutation délétère (c.650delC) au niveau de l'exon 4 à l'état hétérozygote chez les trois membres de F2. Chez F3, on a détecté une nouvelle mutation au niveau de l'exon 7 créant un codon stop prématuré à l'origine d'une protéine tronquée très probablement non fonctionnelle.

Un conseil génétique a été délivré aux trois familles.

Conclusion

Les signes cliniques retrouvés chez nos patients rejoignent ceux décrits dans la littérature. Les types de cancers retrouvés chez notre famille constituent un argument en faveur d'une corrélation

génotype phénotype rapportée auparavant. La confirmation moléculaire du SPG a permis de donner un conseil génétique adéquat et une prise en charge adaptée.

x28613 : Séquençage d'exome dans les maladies rares : piège des filtres bio-informatiques par la fréquence des variations en population générale : l'exemple du gène GJB2 dans la surdité congénitale

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Hana Safraou (1, 2), Yannis Duffourd (1, 2), Sophie Nambot (1, 3), Anne-Sophie Denommé-Pichon (2, 1), Antonio Vitobello (1, 2), Ange-Line Bruel (1, 2), Caroline Racine (2, 3), Véronique IVASHCHENKO (2), Aurelien Juven (2), marina konyukh (2), Aurore Garde (3), Laurence Faivre (3, 2), Christophe Philippe (2, 1), Christel Thauvin (1, 2), Frédéric Tran Mau-Them (1, 2)

1. INSERM UMR1231, Equipe GAD, Université de Bourgogne-Franche Comté, CHU Dijon-bourgogne, Dijon, France
2. Unité Fonctionnelle "Innovation diagnostique des maladies rares" laboratoire de génétique moléculaire, plateforme de biologie hospitalo-universitaire, CHU Dijon-bourgogne, Dijon, France
3. Centre de Génétique et Centre de Référence "Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs", CHU Dijon-bourgogne, Dijon, France

Mots clefs : Maladies rares, séquençage d'exome, analyse bioinformatique, surdité congénitale non syndromique, GJB2, ClinVar

Résumé :

Introduction : L'un des défis majeurs des analyses du séquençage d'exome (ES) demeure l'interprétation du très grand nombre de variations génétiques identifiées lors du séquençage. L'annotation puis la filtration de ces variations lors de l'analyse bioinformatique incluent plusieurs critères, dont la fréquence dans la population générale, la présence dans des bases de données et les prédictions de pathogénicité *in silico*. L'interprétation des résultats d'ES reste un challenge pour le biologiste et nécessite une expertise clinico-biologique.

Nous rapportons l'exemple d'un piège d'interprétation de variations issues de l'analyse d'ES réalisée chez des patients atteints de surdité congénitale non syndromique.

En effet, la surdité autosomique récessive, liée au gène *GJB2* (DFNB1) est la cause la plus fréquente de ces pathologies (~30 % des surdités de perception isolées à début précoce). La variation la plus fréquente et la plus connue de ce gène est la c.35del (LRG_1350t1). Répertoire pathogène dans ClinVar, elle est présente chez 50% des patients atteints de DFNB1 dans les populations occidentales et du bassin méditerranéen, avec une fréquence dans GnomAD de 0.65 %. Cependant, elle n'a jamais été retrouvée dans nos résultats d'ES (plus de 3000 patients ayant bénéficié à ce jour d'un ES clinique), que ce soit à l'état hétérozygote ou homozygote.

Méthodes : Pour vérifier sa couverture, nous avons rétrospectivement visualisé le gène *GJB2* sur IGV, à partir des données d'ES, chez 2 patients atteints de surdité avec un résultat d'ES négatif. Nous avons ensuite recherché avec la commande « grep », toutes les variations de *GJB2* dans les données pseudonymisées de 3000 ES.

Résultats : Le gène *GJB2* était parfaitement couvert par l'ES. Chez les 2 patients, la variation c.35del était présente sur IGV mais absente dans le vcf. En effet, très fréquente dans les bases des données de population et taguée « common » dans dbSNP, elle s'avère filtrée par notre pipeline bioinformatique dont le filtre de variant rare est fixé à une fréquence allélique inférieure à 1%. Grâce à cette double approche, nous avons pu récupérer 6 diagnostics de DFNB1 liée au gène *GJB2* (5 patients homozygotes et 1 patient hétérozygote composite).

Conclusion : Cet exemple démontre les limites de l'utilisation de filtres de fréquence en population générale pour les maladies rares et la difficulté à fixer un seuil pertinent, entre « trop filtrer » éliminant ainsi des variations causales et « ne pas assez filtrer » entraînant un très grand nombre de variations à interpréter, complexifiant le travail du biologiste. Une des pistes est la conservation d'un seuil bas (< 1%) tout en modifiant le pipeline bioinformatique qui conservera toutes les variations pathogènes dans ClinVar, sans filtre de fréquence, afin qu'elles soient interprétées par le biologiste et confrontées aux données cliniques.

Pièce jointe : Abstract#28613_Hana_Safraou_assises2022.pdf

x28614 : Séquençage des gènes CDH1 et CTNNA1 dans le Carcinome Gastrique Diffus Héréditaire**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Jihenne BEN AISSA (1), Maria Kabbage (1), Houcemeddine Othmen (2), Patrick Saulnier (3), Haifa Tounsi (1), Mouna Medhioub (4), Amel Khsiba (4), Sonia Abdelhak (1), Mohamed Samir Boubaker (1), M. Mousaddak Azzouz (4), Etienne Rouleau (5)

1. Laboratoire de Génomique Biomédicale et Oncogénétique, Anatomie Pathologique Humaine et Expérimental, Institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisie
2. Institut de Sydney Brenner pour les Biosciences Moléculaires, Université de Witwatersrand, Johannesburg, Afrique du Sud, Johannesburg , Afrique du Sud
3. Plateforme de génomique, Unité de Biopathologie moléculaire, F-94805 Villejuif, France., Université Paris-Saclay, Institut Gustave Roussy, Inserm, CNRS, Villejuif, France
4. Département de Gastroentérologie, Hôpital Mohamed Maamouri, Nabeul, Tunisie., Nabeul, Tunisie
5. Département de Biologie et Pathologie des cancers, Laboratoire de Génétique, Institut Gustave Roussy 94805 Villejuif France, Villejuif, France

Mots clefs : Cancer Gastrique Diffus Héréditaire, CDH1, CTNNA1, mutations germinales, grands réarrangements et patients Tunisiens.**Résumé :**

CONTEXTE: Le Carcinome Gastrique constitue un réel problème de santé publique d'où l'intérêt de développer des outils moléculaires de diagnostic précoce et de mettre en place des stratégies de prévention. Ses formes héréditaires sont rares représentant 1 à 3% des cas. Elles peuvent être syndromiques ou non syndromique dont le Carcinome Gastrique Diffus Héréditaire (CGDH) (OMIM : 137215). Environ 40 % des cas de CGDH présentent des mutations germinales touchant le gène *CDH1*. La recherche des mutations de ce gène fait partie du bilan standard en cas de CGDH. La mise en évidence des variants identifiés dans ce gène et leur classification constitue une étape cruciale pour la bonne gestion clinique des patients à haut risque. A notre connaissance, aucune donnée sur le spectre mutationnel des Carcinomes Gastriques Héréditaires en Tunisie et dans les autres pays d'Afrique du Nord, n'est actuellement disponible.

OBJECTIF: Dresser chez des patients Tunisiens, les profils mutationnels des gènes *CDH1* et *CTNNA1* prédisposant au CGDH.

MÉTHODES: Trente-quatre patients Tunisiens non apparentés atteints de CGDH ont été inclus avec un âge moyen de 48 ans au moment du diagnostic. Vingt deux patients répondaient aux critères d'inclusion d'IGCLC. Un séquençage Sanger a été réalisé pour les parties codantes des deux gènes *CDH1* et *CTNNA1*. Un test MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification) a été effectué pour étudier les grands réarrangements du gène *CDH1*.

RÉSULTATS: Trois cas répondant aux critères d'inclusion, soit 8,82 % de l'ensemble de la cohorte, étaient porteurs de variants probablement pathogènes du gène *CDH1*. Ces variants impliquent une nouvelle altération du site d'épissage, un faux sens situé au niveau de l'exon 14 'c.2281G>A' détecté par le séquençage Sanger et un large réarrangement détecté par le test MLPA. En revanche, aucun variant pathogène du gène *CTNNA1* n'a été identifié.

CONCLUSION: Nos résultats soulignent l'importance de la recherche de grands réarrangements du gène *CDH1* ainsi que des mutations pour une meilleure prise en charge des familles et des personnes à haut risque de CGDH. Nous suggérons, sur la base des preuves disponibles et de la classification ACMG, une révision du statut de la mutation p.G761R qui devrait être considérée comme probablement pathogène. Pour les patients répondant aux critères d'inclusion et n'ayant aucun variant pathogène dans les deux gènes *CDH1* et *CTNNA1*, une exploration moléculaire est nécessaire par séquençage NGS.

Pièce jointe : Résumé Jihenne BEN AISSA-HAJ.pdf

x28615 : MOOC BiG "Introduction à la BioInformatique et à la médecine Génomique" - bilan de la première session, perspectives et appel à contributions

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Evan GOUY (1, 2), Kevin YAUY (3, 4), Agata URBANCZYK (5), Admosen CHOTIA (6), Marie DE TAYRAC (7), Anne Sophie DENOMME-PICHON (8, 9), Yannis DUFFOURD (8, 9), Laurence FAIVRE (9, 10), David GENEVIEVE (11), Emmanuelle GENIN (12), Xavier LE GUILLOU (13), François LECOQUIERRE (14), Alban LERMINE (15, 16), Robert OLASO (17), Pascal PUJOL (18), Damien SANLAVILLE (1, 19), Sacha SCHUTZ (20, 21), Aurélien TRIMOUILLE (22), Alain VERLOES (23, 24), Jean-François DELEUZE (17, 2), Julien THEVENON (25)

1. Service de génétique médicale, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
2. Fondation Jean Dausset, Centre d'Etude du Polymorphisme Humain, Paris, France
3. Service de génétique médicale, CHU de Montpellier, Montpellier, France
4. Inserm U 1209, CNRS UMR 5309, Institute of Advanced Biosciences, Centre de recherche UGA, Grenoble, France
5. Université Numérique de la Santé et du Sport, UNESS, Grenoble, France
6. Département Frontières du Vivant et de l'Apprendre - IIFR Labs, Centre de Recherche Interdisciplinaire, Paris, France
7. Laboratoire de Bioinformatique et Génétique Computationnelle - Service de génétique moléculaire et génomique, CHU de Rennes, Rennes, France
8. Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, CHU de Dijon, Dijon, France
9. UMR 1231 Génétique des Anomalies du Développement, INSERM - Université de Bourgogne Franche Comté - CHU Dijon - CHU Besançon, Dijon, France
10. Centre de Référence Maladies Rares - AnDDI - Rares, CHU de Dijon, Dijon, France
11. Service de génétique clinique, CHU de Montpellier, Montpellier, France
12. UMR 1078 Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies, INSERM - Université de Bretagne Occidentale - EFS - CHRU de Brest, Brest, France
13. Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France
14. Laboratoire de génétique médicale, CHU de Rouen, Rouen, France
15. MOABI, APHP, Paris, France
16. SeqOIA, APHP, Paris, France
17. Centre National de Recherche en Génomique Humaine, CEA, Evry, France
18. Service de génétique clinique - Unité d'oncogénétique, CHU de Montpellier, Montpellier, France
19. , AURAGEN, Lyon, France
20. Service de génétique médicale et biologie de la reproduction, CHU de Rennes, Rennes, France
21. , BioInfoDiag, Rennes, France
22. Service de génétique médicale, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
23. Service de génétique médicale, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France
24. , ERN-ITHACA Executive Committee, Paris, France
25. Service de génétique et procréation, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : Formation initiale, formation continue, MOOC, CLOM, médecine génomique, séquençage, Plan France Médecine génomique 2025, Apprenants, ADDIE, Kirkpatrick, Ingénierie pédagogique

Résumé :

L'arrivée du **séquençage haut débit** (SHD) en routine a complètement remodelé la **génétique médicale**. Les **professionnels de santé** doivent ainsi acquérir des **connaissances et compétences** qui n'étaient pas nécessaire jusqu'à maintenant. Parmi les **initiatives en formation initiale et continue**, le **MOOC BiG - Introduction à la BioInformatique et à la médecine Génomique** tente de répondre à ce besoin en proposant une **formation en ligne massive** sur les domaines de la **bioinformatique et bioanalyse appliquées à la génomique médicale**. La **trame pédagogique** suit les différentes étapes d'un SHD de l'ADN. L'objectif de ce travail a été **l'évaluation de la première session** qui a eu lieu en 2020 sur la plateforme FUN-MOOC. L'accent a été mis sur le **point de vue des apprenants** pour **déterminer les pistes d'amélioration**, présenter les **résultats aux différents partenaires** et guider l'utilisation du MOOC à des fins de recherche.

Cette évaluation se base sur **l'analyse des questionnaires avant/après** et des **traces d'apprentissages** fournies par la plateforme.

520 apprenants parmi les **5508 inscrits** ont répondu aux questionnaires. **95,9%** étaient satisfaits du contenu, **89%** conseilleraient le MOOC à leurs collègues et **86%** pensent appliquer leur apprentissage dans leur pratique professionnelle. Sur 5508, **940 apprenants sont « actifs »** (≥ 1 examen passé) soit **83% de « no show »**. 402 (**7.3 % des inscrits, 42,8% des apprenants actifs**) ont obtenu une attestation de réussite. **31,5%** des apprenants estiment avoir monté en compétences avec le MOOC. Seuls **34%** ont souhaité participé aux activités collaboratives (webinaires, forums, exercices d'évaluation par les pairs).

Nous avons ainsi pu démontrer que les apprenants étaient **majoritairement satisfaits** du contenu bien qu'il existe une surestimation de la satisfaction du fait de la méthodologie de recueil (facteurs d'insatisfaction sont difficiles à retrouver). Les **taux de complétion et d'attrition** sont parfaitement comparables à ceux retrouvés dans la littérature. Comme pour de nombreux MOOC ciblant le milieu de la santé, les apprenants **n'ont pas investi massivement les activités collaboratives**. Une limite de ce travail est due aux traces d'apprentissages qui ont été moins exploitables que prévu par la plateforme.

En conclusion, le **MOOC BiG** participe de **façon satisfaisante** à répondre au **besoin de formation en médecine génomique des professionnels de santé**. Les résultats participeront à développer le MOOC sur les plans pédagogique et de recherche. Déjà, la version 2 été repensée avec un **contenu étoffé et plus interactif**, offrant la possibilité d'aller plus loin en bioinformatique. Elle est accessible **pour un an depuis juillet 2021** en version **bilingue français - anglais**. Le **futur du MOOC est à dessiner, ensemble**, avec sa possible intégration dans le **PFMG 2025** ou dans **l'enseignement du DES de génétique médicale**. Nous lançons donc un appel à contribution en particulier aux généticiens ou bioinformaticiens pour la suite du projet !

Pièce jointe : Assises FFGH 2022 - MOOC BiG.docx

x28624 : Intérêt de l'ACPA et du NGS dans le Trouble du spectre de l'autisme : étude de deux cohortes de 323 et 64 patients, et proposition d'une stratégie diagnostique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Benjamin DURAND (1), Amélie PITON (2, 3), Sophie SCHEIDECKER (4), Elise SCHAEFER (1)

1. Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Unité de Génétique Moléculaire, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC- Département de Neurogénétique et de Médecine Translationnelle), CNRS UMR7104, INSERM U1258, Université de Strasbourg, Illkirch, France
4. Laboratoires de Diagnostic Génétique, Unité de Cytogénétique Chromosomique et Moléculaire, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : TSA, ACPA, panel de gènes, rendements diagnostiques, stratégie diagnostique

Résumé :

Introduction

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) est un trouble du neurodéveloppement (TND) dont la prévalence est estimée à environ 1% de la population. Le phénotype des patients avec un TSA est hétérogène et de nombreuses comorbidités peuvent y être associées, telles que la déficience intellectuelle (DI), une dysmorphie faciale et/ou des malformations. Les étiologies génétiques sous-jacentes sont également très nombreuses et l'identification d'une anomalie génétique causale est très variable selon les études et selon les manifestations cliniques associées au TSA.

Méthodes

Nous avons recueilli et analysé le phénotype clinique et les résultats des analyses génétiques réalisées dans deux populations de patients présentant un TSA. D'une part, les résultats des analyses chromosomiques sur puce à ADN (ACPA) réalisées entre 2015 et 2019 chez des patients avec des traits autistiques ou un TSA (n=323) ; d'autre part, les résultats du séquençage haut-débit d'un panel de gènes impliqués dans le neurodéveloppement chez des patients présentant un TSA diagnostiqué selon les critères du DSM-5 et à l'aide de questionnaires standardisés (comme l'ADI-R) (n=64). Nous avons ensuite réparti les patients en 4 groupes selon le caractère isolé ou associé du TSA (isolé, avec anomalie du développement neurologique, avec malformations/dysmorphie, avec anomalie du développement neurologique et malformations/dysmorphie)

Résultats

L'ACPA a permis d'identifier 18 anomalies chromosomiques (5.6%) dont 10 anomalies à pénétrance incomplète et/ou expressivité variable (PIEVs) et 8 variations pathogènes. L'analyse du panel de gènes a retrouvé 9 variants pathogènes ou probablement pathogènes et 2 PIEVs (17.2%). Dans les deux cas, le taux de diagnostic était plus élevé si le TSA était associé à une anomalie du développement neurologique, comme la DI, et encore plus élevé quand le TSA était associé à une anomalie neurologique ainsi qu'à d'autres signes cliniques supportant un cadre syndromique comme une dysmorphie et/ou des malformations. En revanche, le rendement diagnostique était faible (identification uniquement de quelques PIEVs) (pour l'ACPA) voir nul (pour le panel de gènes) chez les patients présentant un TSA isolé (sans DI).

Conclusion

Cette étude a permis de démontrer que le rendement des analyses génétiques réalisées chez les patients présentant un TSA est d'autant meilleur que le TSA est associé à d'autres signes cliniques tels que des anomalies du développement neurologique (comme la DI), une dysmorphie faciale ou des malformations. Ces résultats montrent l'importance de caractériser de manière précise les signes cliniques pouvant être associés au TSA avant de prescrire un examen à visée génétique, ce nous amène à recommander, préalablement à ces analyses, la réalisation d'une évaluation neuropédiatrique et d'un bilan malformatif complet. Enfin, ces résultats permettent également de rediscuter de la stratégie des analyses génétiques à réaliser dans le cadre du TSA.

Pièce jointe : Abstract Assises 2022 - TSA_DURAND.docx

x28625 : Identification d'un nouveau variant frameshift du gène ZEB2 chez une patiente présentant un phénotype sévère du syndrome de Mowat-Wilson**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Miriam ESSID (1), Yasmina ELARIBI (1), Imen REJEB (2), Houweyda JILANI (1), Molka SEBAI (1), Syrine HIZEM (1), Ons AZZABI (3), Séverine DRUNAT (4), Alain VERLOES (4), Aida ROUISSI (3), Nadia SIALA (3), Lamia BEN JEMAA (1)

1. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunisie
2. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, La Marsa , Tunisie
3. Service de pédiatrie, Hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunisie
4. UF de génétique moléculaire, hôpital Robert Debré, Paris, France

Mots clefs : Syndrome de Mowat Wilson-agénésie du corps calleux-dysmorphie faciale-microcéphalie-ZEB2-nouveau variant-NGS**Résumé :**

Le syndrome de Mowat-Wilson (SMW) est une pathologie autosomique dominante rare caractérisée par une dysmorphie faciale caractéristique, une déficience intellectuelle variable, une microcéphalie, une épilepsie et des malformations congénitales, incluant des anomalies oculaires, cardiaques, génito-urinaires et cérébrales de type agénésie du corps calleux et la maladie de Hirschsprung. Le SMW est dû à des variants hétérozygotes *de novo* du gène *ZEB2*. Ce gène code un facteur de transcription, exprimé tôt au cours du développement embryonnaire. L'haplo-insuffisance du gène *ZEB2* serait responsable du phénotype sévère du SMW.

Nous rapportons l'observation d'une fille, issue d'un mariage non consanguin, adressée à l'âge de 5 mois pour une dysmorphie faciale et une agénésie du corps calleux. L'enquête génétique était négative. Au cours de la grossesse, l'échographie du 5^{ème} mois a objectivé une agénésie du corps calleux (ACC) et une hydrocéphalie, d'où la réalisation d'un caryotype fœtal revenu normal. La patiente est née à terme de 38 SA avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Elle avait des biométries normales.

A l'âge de 18 mois, l'examen physique a montré une microcéphalie à -2.25 DS et une dysmorphie faciale associant un visage arrondi, un front bombé, un hypertélorisme, un épicanthus droit, un strabisme convergent, une pointe du nez bulbeuse, une langue protruse et des oreilles bas implantées, mal ourlées. Son développement psychomoteur était retardé. L'IRM cérébrale a mis en évidence une agénésie totale du corps calleux, avec élargissement significatif des cornes occipitales et une discrète atrophie corticale. L'échographie abdominale a objectivé une dilatation pyélocalicielle gauche.

L'étude moléculaire d'un panel de gènes impliqués dans les microcéphalies primitives a identifié une nouvelle variation de type frameshift NM_014795.4:c.2173_2174del(p.(Asp725Leufs*30)) du gène *ZEB2* à l'état hétérozygote, entraînant un codon stop prématuré. Ce variant n'a été rapporté ni dans la littérature ni dans les bases de données. Il a été classé probablement pathogène selon les critères de l'ACMG.

Nos résultats ont permis un élargissement du spectre des variants du gène *ZEB2* et ont enrichi la corrélation génotype-phénotype du SMW. Grâce à l'étude moléculaire, le diagnostic du SMW a été établi chez notre patiente et un conseil génétique a été fourni à la famille.

x28626 : Caractérisation phénotypique, génotypique et évolution clinique des enfants atteints d'un syndrome de Noonan ayant présenté une clarté nucale pathologique au 1er trimestre de la grossesse

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Léa FIEDLER (1), Valérie CHUNE (2), Nathalie POUVREAU (3), Hélène CAVE (3, 4), Adeline BONNARD (3), Sophie GUILMIN-CREPON (5), Priscilla BOIZEAU (5), Alain VERLOES (6, 7), Yline CAPRI (6)

1. Néonatalogie, Hopital Trousseau, Paris, France
2. Biologie moléculaire, Hopital Robert Debré, Paris, France
3. Biologie Moléculaire, Hopital Robert Debré, Paris, France
4. INSERM UMR 1131, Université Paris VII, Paris, France
5. Unité de recherche clinique, Hopital Robert Debré, Paris, France
6. Génétique Clinique, Hopital Robert Debré, Paris, France
7. INSERM UMR 1141, Université Paris VII, Paris, France

Mots clefs : Syndrome de Noonan, clarté nuchale augmentée, hygroma, PTPN11, SOS1, RIT1

Résumé :

Introduction :

Le syndrome de Noonan (NS) représente probablement la cause de clarté nucale (CN) pathologique (CN+) du 1^{er} trimestre de grossesse la plus fréquente après les aneuploïdies et les remaniements chromosomiques. Devant l'accès plus répandu à l'étude de panel de gènes, voire à l'étude d'exome en anténatal, ce signe échographique pourrait représenter le 1^{er} symptôme menant au diagnostic de NS. Notre étude a pour objectif de décrire un groupe de patients ayant présenté une CN+ et de le comparer à un groupe de patients NS dont la CN était normale. Cette étude a pour but d'améliorer le conseil génétique à donner aux parents d'un fœtus dont le diagnostic de NS pourrait être posé en anténatal devant une CN+.

Matériels et Méthodes :

L'étude s'est basée sur l'analyse rétrospective des données cliniques disponibles dans la base de données du laboratoire de biologie moléculaire de l'hôpital Robert Debré. Entre 2002 et 2020, parmi les 869 patients pour lesquels le diagnostic de NS a été confirmé, 129 présentaient une CN+. Un groupe de 64 témoins (patients NS avec CN normale (CN-)) a été constitué parmi les patients suivis dans le service de génétique clinique de Robert Debré. Une analyse descriptive et comparative des données anténatales (croissance fœtale, hydramnios, épanchement des séreuses, malformations cardiaques et rénales) et postnatales (malformation cardiaque, cardiomyopathie, cryptorchidie, croissance staturo-pondérale, puberté, neurodéveloppement) a été réalisée.

Résultats :

L'âge moyen au diagnostic était de 1,9 et 5,7 ans respectivement dans le groupe CN+ et CN-. Les 3 premiers gènes impliqués étaient *PTPN11* (60% dans le groupe CN+ vs 73% dans le groupe CN-), *SOS1* (14% vs 8%) et *RIT1* (12% vs 5%), les mutations retrouvées étaient *de novo* dans 77% des cas dans le groupe CN+ et 78% dans le groupe CN-. L'étude des données anténatales a montré une association statistiquement significative entre CN+ et l'hydramnios (44% vs 16% dans le groupe CN-, $p < 0,001$) et la présence d'épanchement des séreuses (38% vs 12% dans le groupe CN-, $p < 0,001$). En post-natale, la cardiomyopathie est la seule malformation associée plus fréquemment à une CN+ (27% vs 10%, $p=0,045$). Il n'a pas été observé d'association significative entre CN+ et les troubles de la croissance ou du neurodéveloppement.

Conclusion :

Dans le NS, la CN pathologique pourrait être associée à la présence plus fréquente de signes anténataux (hydramnios et épanchement des séreuses), mais ne semble pas associée à un phénotype postnatal plus sévère.

x28627 : GM2 gangliosidosis AB variant : first case of late onset form

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Benjamin GANNE (1), Sylvie BOURTHOUMIEU (2), Benjamin DAURIAT (2)

1. , Limoges, France

2. Service de cytogénétique, génétique médicale et biologie de la reproduction, CHU Limoges, Limoges, France

Mots clefs : GM2 Gangliosidosis, AB Variant, late onset form, GM2A, GM2-AP

Résumé :

GM2 gangliosidosis are recessive lysosomal storage diseases, due to mutations on the genes encoding the β -hexosaminidase A α subunit (*HEXA*) or β subunit (*HEXB*), or the GM2 Activator Protein (*GM2A*). Depending on the affected gene, three entities can be separated: Tay-Sachs disease for *HEXA*, Sandhoff disease for *HEXB*, and AB variant for *GM2A*. The accumulation of GM2 ganglioside leads to neuronal apoptosis, and three clinical forms can be identified according to the age of onset and evolution: infantile, juvenile, and adult or late-onset form. AB variant is the rarest form of GM2 gangliosidosis, with a prevalence below 1 / 1 000 000, less than thirty cases referenced in the literature, and no late-onset form described until now.

We present a 22-years-old male, with proximal lower limb weakness since the age of 10 years, due to lower motor neuronopathy. He later manifested a cerebellar ataxia, and brain MRI at the age of 19 was close to normal. A neuropsychological test at the age of 22 showed minimal global alteration of cognitive functions, predominant in memory and executive functioning. A genetic analysis revealed two mutations in the *GM2A* gene, encoding the GM2 Activator Protein (GM2-AP), essential cofactor of hexosaminidase A. Both *GM2A*:c.79A>T:p.Lys27* and *GM2A*:c.415C>T:p.Pro139Ser are inherited, respectively from his father and his mother. The missense mutation was of unknown significance, and to establish its pathogenicity, we studied GM2 accumulation and *GM2A* gene expression.

Electron microscopy and immunofluorescence performed on patient's fibroblasts did not reveal any lysosomal accumulation of GM2, contrary to positive controls obtained from fibroblast cultures exposed to Imipramine. There was also no difference in *GM2A* gene expression using RT-qPCR. Only a liquid phase chromatography - tandem mass spectrometry assay showed an accumulation of GM2 in our patient's plasma, at 83.5 nmol/L (with median of negative control 30.2 nmol/L [19.7-46.8]), and a GM2/GM3 ratio at 0.066 (with median of negative control 0.019).

Therefore, the association of both p.Lys27* and p.Pro169Ser mutations leads to a GM2-AP functional deficiency. Whereas the first mutation is more likely to be linked with infantile form of GM2 gangliosidosis, the p.Pro169Ser variant may be the first associated with an adult form of AB variant. The diagnosis of late-onset GM2 gangliosidosis is difficult due to the wide range of clinical symptoms, and absolutely requires the support of several biological resources.

Pièce jointe : Case Report AB Variant - En - Abstract.pdf

x28629 : Déficience intellectuelle liée à X par variant hémizygote du gène *OPHN1* chez deux frères jumeaux

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Syrine HIZEM (1), Walid Ben YEDDER (1), Imen REJEB (1), Yasmina ELARIBI (1), Houweyda JILANI (1), Molka SEBAI (1), Sana KAROUI (1), Meriem HAMZA (2), Ahlem BELHADJ (2), Thomas SMOL (3), Lamia Ben JEMAA (1)

1. service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
2. service de pédopsychiatrie, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
3. Unité de Cytogénomique des déficiences intellectuelles et des anomalies du développement (UF9853), Institut de génétique médicale, CHU de Lille, Lille, France

Mots clefs : Déficience intellectuelle syndromique, épilepsie, malformation de Dandy Walker, flossum, gène *OPHN1*

Résumé :

La déficience intellectuelle liée à X (XLID) fait référence à un groupe de maladies génétiques associant une déficience intellectuelle de degré variable causée par des anomalies au niveau des gènes situés sur le chromosome X. Parmi ces gènes, celui codant pour l'oligophérine-1, *OPHN1*, est associé à une forme syndromique de XLID caractérisée par une dysmorphie faciale, un strabisme, des anomalies cérébrales (dilatation des ventricules cérébraux, hypoplasie vermiennienne), une ataxie, une épilepsie, et un hypogonadisme. Très peu de variants pathogènes ont été rapportés jusqu'à ce jour au niveau du gène *OPHN1*.

Nous décrivons l'observation de deux frères jumeaux présentant une déficience intellectuelle syndromique en rapport avec un variant hémizygote hérité de la mère au niveau du gène *OPHN1*.

Il s'agit de deux garçons issus d'une grossesse monochoriale biamniotique adressés à l'âge de 10 ans en consultation de génétique pour l'exploration d'une déficience intellectuelle associée à une épilepsie et une dysmorphie faciale. Les deux frères présentaient le même phénotype avec un retard psychomoteur, un retard du langage, une épilepsie depuis l'âge de 2 ans, une déficience intellectuelle sévère et une dysmorphie faciale (front étroit, hypoplasie de l'étage moyen, enophtalmie, strabisme divergent chez l'un des jumeaux, grande bouche, dents espacées, lèvre supérieure éversée, philtrum court, oreilles grandes et décollées, prognathisme). La marche était ataxique avec un flossum de la hanche et des genoux. L'imagerie cérébrale chez les deux cas index montrait une malformation de Dandy Walker, une dilatation ventriculaire et une hypoplasie vermiennienne. Le corps calleux était hypoplasique chez l'un des jumeaux.

Un séquençage de l'exome entier a été réalisé sur l'ADN lymphocytaire des deux jumeaux, mettant en évidence à l'état hémizygote le variant c.1586G>A au niveau de l'exon 19 du gène *OPHN1*. Ce variant faux-sens au niveau d'une base conservée, et qui n'a pas été rapporté auparavant, est responsable de la substitution d'une glycine par un acide glutamique au niveau du codon 529 (p.Gly529Glu). Selon les programmes de prédiction, ce variant serait délétère pour la protéine, et expliquerait le phénotype des deux garçons. L'étude de la ségrégation a montré que la mère des patients était conductrice hétérozygote pour ce variant. Le phénotype normal de la mère serait expliqué par un biais d'inactivation au détriment du chromosome X portant l'allèle pathogène du gène *OPHN1*.

Le séquençage de l'exome entier s'avère d'un apport considérable pour l'exploration rapide du grand nombre de gènes impliqués dans la déficience intellectuelle syndromique. La confirmation moléculaire va permettre de donner un conseil génétique adéquat à la famille et de proposer un diagnostic prénatal adapté lors des grossesses ultérieures.

Pièce jointe : Syrine HIZEM-XLID-OPHN1.docx

x28631 : Profil neurodéveloppemental du syndrome DYRK1A et du syndrome de Wiedemann-Steiner, apport de la base de données GenIDA

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Benjamin DURAND (1), Sarah BAER (2), Pauline BURGER (3, 4), Elise SCHAEFER (1), Romain COUTELLE (5, 6), Amélie PITON (7, 3), Jean-Louis MANDEL (3, 4)

1. Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
2. Service de Pédiatrie Spécialisée et Générale, Unité de Neurologie Pédiatrique, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC- Département de Neurogénétique et de Médecine Translationnelle), CNRS UMR7104, INSERM U1258, Université de Strasbourg, Illkirch, France
4. Université de Strasbourg, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
5. Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
6. INSERM U-1114, Clinique Psychiatrique, 1 place de l'Hôpital, Strasbourg, France
7. Unité de Génétique Moléculaire, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : GenIDA, base de données participative, syndrome de Wiedemann-Steiner, syndrome DYRK1A, profil neurodéveloppemental

Résumé :

L'amélioration des connaissances génétiques dans les troubles du neurodéveloppement a permis d'identifier les bases moléculaires d'un grand nombre de syndromes. La description phénotypique de ces syndromes est devenue un nouvel enjeu majeur dans la prise en charge des patients. Ainsi, nous avons utilisé les données renseignées dans le site collaboratif GenIDA par les parents de patients afin de décrire et comparer le profil neurodéveloppemental de 2 déficiences intellectuelles (DI) syndromiques fréquentes dont nous avons l'expérience dans notre centre : le syndrome de Wiedemann-Steiner (WSS) et syndrome DYRK1A.

Nous avons ainsi pu recueillir des données pour 38 patients dont 18 patients WSS et 20 patients DYRK1A.

L'âge moyen des individus est de 15.2 ans [4-62] chez les patients WSS et 12.6 ans [2-36] chez les patients DYRK1A. Sur le plan moteur, l'âge moyen de l'acquisition de la marche est semblable entre les 2 cohortes avec une moyenne à 22,3 mois [15-42] pour le syndrome WSS et 21,4 mois [12-31] pour le syndrome DYRK1A. L'âge d'apparition des premiers mots est en revanche très différent entre les deux syndromes, 18 mois [9-36] pour le WSS et 33 mois [14-84] pour le syndrome DYRK1A. En effet, la plupart (59%) des patients avec un syndrome DYRK1A ne parlent pas et s'expriment essentiellement par gestes, sons vocaux, signes alors que peu d'enfants avec un syndrome WSS sont non-verbaux (7%). Au sein de la cohorte WSS, une majorité des patients ont une DI modérée (60%) contre une majorité de DI sévère dans le syndrome DYRK1A (54.5%), en concordance avec la littérature mais sous réserve de l'absence de bilan psychométrique permettant de préciser spécifiquement la sévérité de la DI chez la majorité des enfants. Un trouble du spectre de l'autisme (TSA) est rapporté chez 31% des patients WSS, ce qui est plus élevé que les données de la littérature. Au contraire, seulement 37.5% des patients avec un syndrome DYRK1A sont décrits avec un TSA, alors que la littérature rapporte une prévalence de TSA supérieure à 50%. Les troubles du comportement sont fréquents dans les deux syndromes (59% dans la cohorte DYRK1A et 93% dans la cohorte WSS) avec une anxiété rapportée chez plus de la moitié des enfants dans les 2 cohortes, des comportements répétitifs et stéréotypés rapportés principalement chez les patients DYRK1A et une intolérance à la frustration majoritairement décrite chez les patients WSS. Des troubles de l'attention sont également rapportés dans les deux cohortes. De manière intéressante, on retrouve une tendance à l'hyper sociabilité chez les patients WSS.

En conclusion, le site collaboratif GenIDA permet de préciser le profil neurocomportemental des patients avec un syndrome donné grâce à un recueil de données systématisées. L'augmentation du nombre de patients ainsi inclus permettra d'améliorer la caractérisation phénotypique de ces formes de DI rares dans l'optique de proposer des recommandations de prise en charge spécifique à chaque syndrome.

Pièce jointe : Abstract Assises 2022- GenIDA_VF.docx

x28633 : Apport d'une étude phénotype-génotype dans la détermination de causalité de variants génétiques dans les cardiomyopathies : exemple du gène JPH2

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Julie BROUSSEAU (1), Flavie ADER (2, 1), Yann TROADEC (3), Romain ITIER (4), François ROUBILLE (5), Elodie LACAZE (6), Carole MAUPAIN (7), Philippe CHARRON (8, 9), Pascale RICHARD (10)

1. Service de Biochimie Métabolique, UF cardiogénétique, APHP-HU Pitié Salpêtrière Charlesfoix, Paris, France
2. Faculté de Pharmacie, Université de Paris, Paris, France
3. Service de génétique, CHU Caen, CAEN, France
4. Service de Cardiologie, CHU Toulouse, TOULOUSE, France
5. Service de Cardiologie, CHU Montpellier, MONTPELLIER, France
6. Service de Génétique, CH du Havre-Hôpital Jacques Monod, LE HAVRE, France
7. Service de Cardiologie, APHP-HU Pitié Salpêtrière Charlesfoix, Paris, France
8. Centre de référence pour les maladies cardiaques héréditaires, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, PARIS, France
9. INSERM, UMR_S 1166, Sorbonne Université, PARIS, France
10. Service de Biochimie Métabolique, UF cardiogénétique, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière, PARIS, France

Mots clefs : Cardiomyopathies, JPH2, corrélation phénotype-génotype, mort subite cardiaque

Résumé :

Introduction

Le gène *JPH2* code pour la junctophiline-2, une protéine majoritairement exprimée dans les cardiomyocytes. Celle-ci joue un rôle dans l'agencement des complexes de jonction entre la membrane cellulaire et le réticulum sarcoplasmique et dans le couplage excitation-contraction des cardiomyocytes. Seuls 23 variants de ce gène ont été rapportés dans la littérature dans des phénotypes de cardiomyopathies. L'objectif de ce travail est d'étudier les phénotypes associés aux variants du gène *JPH2* dans une population de patients atteints de cardiomyopathie et d'évaluer la relation phénotype-génotype.

Matériel et méthode

3500 patients atteints de différents types de cardiomyopathies (cardiomyopathie hypertrophique- CMH-, dilatée -CMD- et non compaction du ventricule gauche -NCVG-), ont bénéficié du séquençage d'un panel de 71 gènes de cardiomyopathies héréditaires incluant *JPH2*. Les patients porteurs d'un variant rare (<10 hétérozygotes dans GnomAD) pathogène ou probablement pathogène (classe 4 ou 5, ACMG) ont été retenus pour l'étude de phénotype.

Résultats :

Un variant classe 4 ou 5 dans *JPH2* a été identifié dans 7 familles ; 5 présentaient une CMD et 2 un phénotype de mort subite (MS), avec un âge de début moyen de 48 ans (25-62).

Les variants identifiés sont 4 variants faux-sens (p.Gly36Asp, p.Thr76Ala, p.Gly89Val et p.Tyr141His), et 3 variants tronquants aboutissant à un codon STOP prématuré et une probable haploinsuffisance.

Les patients présentant une MS inaugurale sont tous 2 porteurs d'un variant tronquant (p.(Arg610*) et p.(Gly4Alafs*71)). Pour les patients atteints de CMD, 4 ont un variant faux-sens et le dernier un variant tronquant (p.(Arg232Alafs*16)).

Conclusion et discussion

L'analyse d'une grande cohorte permet d'évaluer la prévalence du gène *JPH2* à 0.02% dans les Cardiomyopathies. Dans la littérature, 23 variants ont été rapportés associés à 7 cas de CMD (4 variants faux-sens et 3 tronquants), 11 cas de CMH (9 variants faux-sens et 2 tronquants), 3 cas de NCVG (3 variants faux-sens) et 2 MS (2 variants faux-sens). Dans les cas de CMD nous retrouvons des variants faux-sens et tronquants comme dans la littérature. Le variant p.(Tyr141His), rapporté dans un phénotype de CMH, a été identifié ici chez un patient atteint d'une CMD. Enfin, nous rapportons les 1ers cas de MS associées à des variants tronquants. Des études fonctionnelles montrent que des variants de *JPH2* perturbent la signalisation intracellulaire du Ca²⁺ ce qui entrainerait des troubles du rythme, pouvant être en lien avec les cas de MS.

En conclusion, bien que peu de ségrégations familiales aient pu être réalisées, ce travail a permis d'étendre les phénotypes associés aux variants tronquants du gène *JPH2* et celui associé au variant p.(Tyr141His). Ce travail permet compléter le spectre phénotypique d'un gène peu prévalent dans les cardiomyopathies, d'améliorer le diagnostic moléculaire et ainsi d'améliorer la prise en charge des familles atteintes de ces pathologies.

x28635 : Hyperkératose néonatale diffuse avec hamartome porokératotique ecchrine liée à un mosaïcisme de GJB2

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Juliette COURSIMAULT (1), Fanny MORICE PICARD (2), Marie-Laure JULLIE (3), Guenaelle LANCELOT (4), Julie BOURON (4), Christine LABREZE (5), Marie-Pierre REBOUL (4)

1. Service de Génétique , CHU de ROUEN , Rouen, France
2. Dermatologie, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
3. Service de Pathologie, CHU Bordeaux, bordeaux, France
4. Génétique moléculaire, CHU Bordeaux, bordeaux, France
5. Dermatologie, CHU Bordeaux, bordeaux, France

Mots clefs : mosaïcisme, ichtyose, hamartome annexiel, connexine, GJB2

Résumé :

Les ichtyoses constituent un groupe de pathologies de la kératinisation, hétérogène sur le plan génétique. Le syndrome KID (keratitis-ichthyosis-deafness) est une forme rare d'ichtyose syndromique associée à des mutations hétérozygotes de *GJB2*. La sévérité du syndrome KID est variable. Certaines mutations ont été associées à des formes sévères voire létales. Des mutations de *GJB2* en mosaïque ont également été identifiées dans des hamartomes porokératotiques ecchrines.

Nous rapportons l'observation d'une patiente vue à la naissance pour un tableau d'hyperkératose néonatale. Il s'agissait du premier enfant d'un couple non apparenté, né au terme d'une grossesse de déroulement normal. A l'examen clinique, un épaissement cutané diffus était associé à des éléments spiculés des doigts et à une dystrophie unguéale. Elle présentait des difficultés d'alimentation ainsi qu'une détresse respiratoire modérée transitoire d'évolution favorable. L'examen ORL avec audiogramme ne montrait pas de surdité. L'examen ophtalmologique était normal.

L'évolution était marquée par une diminution de l'épaisseur de l'hyperkératose et la mise en évidence de lésions de distribution blaschkolinéaire, faisant suspecter un mosaïcisme. Une biopsie cutanée mettait en évidence un épiderme épaissi papillomateux et kératosique, associé à une hypertrophie des glandes sudoripares et lamelles cornéennes. Cet aspect était évocateur d'un hamartome porokératosique de type PEN (porokeratotic ecchrine nevus).

L'analyse du gène *GJB2* montrait une variation faux-sens en mosaïque c.263C > T, p.Ala88Val (LRG_1350t1). Cette mutation était retrouvée dans 25% (51/203) des reads alignés en NGS. Par séquençage Sanger la fraction allélique du variant, calculée par le logiciel Mutation Surveyor v5.1, était de 18%. Par conséquent le taux de mosaïcisme, dans les leucocytes, pour cette mutation c.263C > T est estimé entre 36 et 50%.

Le naevus porokératosique de type PEN est une forme rare d'hamartome annexiel se présentant sous forme de lésions papuleuses kératosiques filiformes de distribution linéaire. Des formes étendues et syndromiques sont décrites. Les facteurs pouvant expliquer la sévérité du tableau clinique de notre patiente seraient à la fois la nature de la mutation et le caractère précoce de sa survenue pendant le développement embryonnaire. En effet la mutation c.263C > T a été décrite dans une forme létale de syndrome KID, et ne semble pas compatible avec la survie à l'état constitutionnel. Le taux de mosaïcisme élevé avec la détection de la mutation au niveau sanguin est en faveur du caractère précoce de la mutation.

En conclusion, cette observation d'hyperkératose néonatale diffuse associée à un naevus de type PEN étend le spectre des manifestations cliniques liées à un mosaïcisme de *GJB2*. L'étude histologique permet d'orienter rapidement le diagnostic.

Pièce jointe : Abstract GJB2-1.docx

x28636 : Etude clinique et génétique du syndrome de délétion 22q11.2

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sana Skouri (1, 2), Rym Meddeb (1), Ines Ouertani (1, 2), Héra Sassi (1), Dhekra Ismael (1), Mediha Trabelsi (1, 2), Imen Chelly (1), Ahlem Achour (1, 2), Neila Belguith (1), Faouzi Maazoul (1), Ridha Mrad (3)

1. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie
2. Laboratoire de génétique, Faculté de médecine de Tunis, Tunis, Tunisie
3. Service de Maladies Congénitales et Héréditaires , Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Syndrome de délétion 22q11.2, Syndrome de DiGeorge, Syndrome cardio-facial de Cayler, Syndrome vélocardiofacial, Hybridation fluorescente in situ.

Résumé :

Introduction:

Le syndrome de délétion 22q11.2 (SD 22q11.2) est le plus fréquent des syndromes microdélétionnels. Il se caractérise par un spectre clinique large et une variabilité phénotypique. Il s'agit de la deuxième cause génétique de cardiopathie congénitale et de la première étiologie d'anomalies palatines syndromiques. Une dysmorphie faciale, une hypocalcémie, un déficit immunitaire, une atteinte cognitive et psychiatrique sont également associés à ce syndrome.

L'objectif de notre travail était de déterminer le profil épidémiologique et génétique du SD 22q11.2 chez des patients tunisiens.

Méthodes :

Il s'agissait d'une étude monocentrique, rétrospective et descriptive étendue sur une période de 15 ans, de 2005 à 2019. Une analyse clinique et génétique a été réalisée chez 28 cas de SD 22q11.2 confirmé par Hybridation Fluorescente in situ (FISH).

Résultats :

Parmi les 28 cas, 25 ont été diagnostiqués en post-natal et trois en prénatal. L'âge médian de nos patients à la première consultation était de 69 jours avec un sex-ratio de 1,15.

Des cardiopathies ont été retrouvées dans 84% des cas avec prédominance des cardiopathies conotruncales (16/21). Des signes dysmorphiques ont été décrits chez tous les patients examinés. Des anomalies vélo-palatines ont été observées dans 42% des cas. Par ailleurs, nous avons noté des infections récurrentes (50%), une hypoplasie thymique (6/16) et des anomalies du bilan immunitaire (6/9). Une hypocalcémie a été objectivée chez 9/19 patients dont 5/9 présentaient une hypoparathyroïdie. Sur le plan cognitif et psychiatrique, nous avons noté un retard psychomoteur (12/24), un retard du langage isolé (4/20), des difficultés scolaires (7/8), des troubles de la mémoire (2/5), un déficit de l'attention (3/5) et une humeur dépressive (3/5).

Sur le plan génétique, tous les cas ont été confirmés par FISH. L'étude des parents, effectuée dans 36% des cas, était en faveur d'une délétion *de novo*. Un conseil génétique a été donné à toutes les familles et six diagnostics prénataux ont été réalisés lors des grossesses ultérieures qui étaient tous normaux.

Conclusion :

Les atteintes cliniques retrouvées dans notre série sont similaires à celles rapportées auparavant dans la délétion 22q11.2. Elles illustrent la grande variabilité phénotypique de ce syndrome, pouvant être responsable d'une errance diagnostique. La prise en charge de nos patients était pluridisciplinaire mais restait insuffisante, nécessitant un suivi plus adapté.

Pièce jointe : Assises de génétique 2022 Etude clinique et génétique du syndrome de délétion 22q11.docx

x28637 : Identification d'un individu présentant un syndrome de Smith-Magenis atypique sans déficience intellectuelle associé à une variation de structure non codante.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Aymeric Masson (1), Marine Tessarech (2, 3), Agnès Guichet (2), Céline Bris (2, 3), Yannis Duffourd (4, 5), Véronique Raverot (6), Julien Paccaud (4), Aurélien Trimouille (7), Benjamin Navet (2), Salim Khiati (3), Alban Ziegler (2, 3), Vincent Procaccio (2, 3), Laurence Faivre (4, 8), Dominique Bonneau (2, 3), Christel Thauvin-Robinet (4, 5), Antonio Vitobello (4, 5), Estelle Colin (2, 3)

1. UMR1231 Inserm Equipe Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne Franche-Comté , DIJON, France
2. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France
3. UMR CNRS 6214-INSERM 1083, PREMMI, MITOVASC, SFR ICAT, Université d'Angers, Angers, France
4. UMR1231 Inserm Equipe Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France
5. UF Innovation en Diagnostic Génomique des Maladies Rares - FHU TRANSLAD, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France
6. Centre de Biologie et de Pathologies Est, Hospices civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, LBMM, Bron, France
7. Service de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France
8. Centre de Référence maladies rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - centre de génétique - FHU-TRANSLAD, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France

Mots clefs : RAI1, épigénétique, domaine d'association topologique, interactions longue distance

Résumé :

L'haploinsuffisance du gène *RAI1* est impliquée dans le syndrome de Smith-Magenis (SMS - OMIM 182290), qui associe une déficience intellectuelle (DI) légère à sévère, un morphotype spécifique, des troubles du comportement et du sommeil. Nous avons identifié par SNP-array une délétion de 229 kb, qui englobe les deux premiers exons non codants de *RAI1* ainsi qu'une partie de ses régions régulatrices, chez un patient présentant une obésité précoce, un visage large et carré, une rétrusion médiane du visage, une lèvre supérieure en « chapeau de gendarme », des troubles du sommeil, mais sans DI (VCI 116, FRI 106, WMI 94, PSI 111, Wechsler Intelligence Scale for Children-V Edition). Cette présentation clinique se superpose en partie avec le SMS. Le séquençage du génome a exclu tout autre réarrangement chromosomique ou événement aberrant pouvant expliquer cette présentation clinique.

La délétion s'étend dans la région intergénique adjacente incluant une partie du gène contigu *PEMT* et une frontière de domaine d'association topologique (TAD), suggérant une possible fusion de deux TAD contigus. Nous avons émis l'hypothèse que le SMS atypique pourrait être dû à une redistribution des interactions chromatiniques du locus provoquant une haploinsuffisance tissu-spécifique.

Pour tester cette hypothèse, nous réalisons actuellement un séquençage des ARNm couplé à la technique de capture de la conformation des chromosomes à haut débit (Hi-C) sur une lignée de fibroblastes et une lignée de cellules neuronales dérivées de notre patient afin d'explorer les altérations épigénétiques et transcriptionnelles associées à cette variation.

L'identification de patients supplémentaires présentant des caractéristiques cliniques et des données moléculaires similaires permettrait de comprendre les mécanismes impliqués dans la présentation atypique de notre patient.

Pièce jointe : RésuméRAI1Assises2022V2.docx

x28638 : Études de prévalence dans les pathologies génétiques ultra-rares, un challenge à l'aube des innovations thérapeutiques ; exemple de la Fibrodysplasie Ossifiante Progressive.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Genevieve Baujat (1), Stéphane Bouée (2), Thomas Funck-Brentano (3), Anne-Sophie Jannot (4), Viviane Jeanbat (5), Caroline Michot (6), Claude Messiaen (7), Christian Roux (8), Edward Hsiao (9), Roberto Pignolo (10), Frederick Kaplan (11), Kim-Hanh Le Quan Sang (12), Arnaud Sandrin (7), Valérie Cormier-Daire (12)

1. Centre de référence Maladies Osseuses Constitutionnelles, Service de médecine génomique des maladies rares,, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France
2. Epidemiologie,, CEMKA, Bourg la Reine, France
3. Rhumatologie,, Lariboisière, Paris, France
4. Santé Publique,, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
5. Epidémiologie,, CEMKA, Bourg la Reine, France
6. Centre de référence maladies osseuses constitutionnelles, Service de médecine génomique des maladies rares,, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France
7. BNDMR, Banque Nationale de Données Maladies Rares, DSI-WIND,, AP-HP, Paris, France
8. Centre de référence maladies osseuses constitutionnelles, département de Rhumatologie,, Hôpital Cochin, Paris, France
9. Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine,, University of California, San Francisco, Etats-Unis
10. Geriatric Medicine,, Mayo Clinic College of Medicine,, Rochester, Etats-Unis
11. Departments of Orthopaedic Surgery and Medicine,, University of Pennsylvania, Philadelphia, Etats-Unis
12. Centre de référence Maladies Osseuses Constitutionnelles, Service de médecine génomique des maladies rares,, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France

Mots clefs : Prévalence, Fibrodysplasie Ossifiante Progressive, épidémiologie

Résumé :

L'épidémiologie des pathologies génétiques ultra-rares connaît actuellement un regain d'intérêt : d'une part pour les décideurs publics de santé, pour mieux pourvoir aux différents circuits et coûts socio-médicaux ; d'autre part pour les industries pharmacologiques impliqués dans les thérapies innovantes pour des cohortes de faible taille.

La prévalence et les données sur les coûts de santé sont des indicateurs difficiles à approcher pour des pathologies très rares et lourdes, lorsque les patients dispersés se déplacent peu vers les centres médicaux. Les missions des centres de référence (CR) depuis 2004, l'avènement des systèmes d'information pour des données de santé, la création de réseaux internationaux et l'augmentation des outils numériques de connexion sociale permettent aujourd'hui de mieux appréhender ces données pour des pathologies dites exceptionnelles.

Nous présentons les avancées épidémiologiques réalisées sur la Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP). La FOP est une pathologie sévère, caractérisée par le développement successif et irrémédiable d'ossifications hétérotopiques. Elle est associée à une perte d'autonomie progressive et une mortalité précoce. La FOP classique est liée à une mutation monoallélique spécifique de *ACVR1* (R206H). Les FOP atypiques sont dues à d'autres variants pathogènes de ce gène. Depuis 10 ans, des travaux collaboratifs développent des stratégies thérapeutiques ciblées afin de contrer ses conséquences dévastatrices. En parallèle, une meilleure connaissance de l'histoire naturelle, la mobilisation des associations de familles et l'amélioration des traitements conventionnels tentent d'améliorer les conséquences médicales et socio-familiales.

La prévalence de la FOP a été étudiée par 4 études depuis 40 ans. Les deux premières études, en Angleterre (1982) puis en Espagne (2012), réalisées à partir de listes d'experts médicaux, avaient montré respectivement une prévalence de 0,61 et 0,36/ 10⁶.

En 2017, nous avons réalisé une étude en France, et trouvé une prévalence de 1,36/ 10⁶ en croisant les données de la BNDMR (patients vus dans les CR) et celles du PMSI (patients hospitalisés). Enfin, une étude a été réalisée aux USA en 2021, par la collection de données des 3 centres experts et du registre de l'association de patients IFOPA. La prévalence retrouvée était de 0,88/ 10⁶.

Nous présentons les différentes méthodes et discutons des hypothèses possibles (diagnostics différentiels, décès) à cette apparente différence, notamment sur les variations interrégionales et l'évolution de l'âge paternel.

La poursuite d'implémentation systématique des données minimales dans des systèmes d'information autorisés et le chaînage avec d'autres outils de données de santé, ainsi que la poursuite de la collaboration internationale sur le sujet, permettront d'approcher au mieux la vraie prévalence et adapter les circuits et possibilités thérapeutiques émergentes à ces personnes FOP particulièrement éprouvées.

Pièce jointe : résumé Assises FOP prévalence GB def.docx

x28640 : Implication du gène BCKDHB dans la leucinose chez une série de patients tunisiens

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sana Skouri (1, 2), Ines Ouertani (1, 2), Héra Boudabous (3), Amel Ben Chehida (3), Yosra Amiri (2), Myriam Younsi (2), Ahlem Achour (1, 2), Mediha Trabelsi (1, 2), Ridha M'rad (1, 2)

1. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunis, Tunisie
2. Laboratoire de génétique, Faculté de médecine de Tunis, Tunis, Tunisie
3. Service de pédiatrie et de maladies métaboliques héréditaires, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Leucinose, Erreurs innées du métabolisme, Biologie moléculaire, Analyse de séquence, Conseil génétique.

Résumé :

Introduction

La leucinose ou maladie du sirop d'érable est un trouble autosomique récessif rare du métabolisme des acides aminés à chaîne ramifiée causé par un défaut dans le complexe enzymatique de la déshydrogénase des α -cétoacides à chaîne ramifiée (BCKDH). Le complexe BCKDH comprend trois composants catalytiques : la 2-oxo-acide déshydrogénase (décarboxylase) (E1), la lipoamide acyltransférase (E2) et la lipoamide déshydrogénase (E3), ainsi que deux enzymes régulatrices associées : la BCKD kinase et la BCKD phosphatase. Le composant E1 est constitué de sous-unités alpha et bêta codées par les gènes *BCKDHA* et *BCKDHB*, tandis que les sous-unités E2 et E3 sont codées respectivement par *DBT* et *DLD*. *BCKDHB* est responsable de 38% des cas de leucinose de part le monde.

L'objectif de notre travail est de rechercher des mutations du gène *BCKDHB* chez des patients tunisiens atteints de la leucinose.

Méthodes

Nous avons réalisé une étude moléculaire par séquençage des exons codants du gène *BCKDHB* chez dix patients colligés au service des maladies congénitales et héréditaires de l'Hôpital Charles Nicolle présentant un tableau clinique et biochimique de leucinose.

Résultats

Notre série comporte six cas index et deux couples de parents ayant chacun un enfant décédé d'une leucinose non confirmée par étude moléculaire.

Le diagnostic de la leucinose par biologie moléculaire a pu être confirmé chez 8 des 10 patients.

Le séquençage a permis d'identifier cinq mutations pathogènes précédemment décrites (c.1037 A > G, c.487 G > T, c.502 C > T, c.853 C > T, et c.799C > T) et un polymorphisme non rapporté dans la littérature.

Ces résultats ont permis de proposer un diagnostic prénatal chez deux familles retrouvant deux fœtus sains.

Conclusion

L'étude moléculaire de la leucinose permet la confirmation du diagnostic, l'orientation de la prise en charge clinique et le diagnostic prénatal dans les formes sévères.

Pièce jointe : résumé assises 2022.docx

x28641 : Approches mutli-omiques des anomalies transcriptionnelles liées à des variations structurales du génome dans les maladies rares du développement.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Aymeric Masson (1), Marine Bergot (2, 3), Laurence Faivre (2, 4), Christel Thauvin-Robinet (2, 3), Yannis Duffourd (2, 3), Antonio Vitobello (2, 3)

1. UMR1231 Inserm Equipe Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne Franche-Comté , DIJON, France
2. UMR1231 Inserm Equipe Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France
3. UF Innovation en Diagnostic Génomique des Maladies Rares - FHU TRANSLAD, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France
4. Centre de Référence maladies rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » - centre de génétique - FHU-TRANSLAD, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France

Mots clefs : Anomalie du développement - Remaniement complexe - domaine d'association topologique - interactions longue distance - Hi-C - Omiques

Résumé :

L'interprétation biologique des remaniements chromosomiques complexes représente un défi majeur dans l'ère génomique actuelle. Bien que les techniques conventionnelles d'exploration du génome comme le séquençage d'exome, de génome ou de transcriptome déterminent avec succès plus de la moitié des causes moléculaires à l'origine d'anomalies du développement, elles ne sont parfois pas suffisantes pour mettre en évidence avec précision l'impact fonctionnel de variations plus complexes et de significations inconnues sur l'expression génique, en particulier celles touchant les régions non codantes du génome. La taille du réarrangement ainsi que les multiples points de cassure perturbent la conformation spatiale de régions génomiques particulières indispensables pour réguler la transcription. En effet, ces domaines d'association topologique (TAD) sont des lieux d'interactions chromatinienne privilégiées entre les éléments régulateurs et leurs gènes cibles modulant l'activité transcriptionnelle. Il n'est plus à démontrer que les pathologies humaines peuvent trouver leur origine dans la rupture de l'agencement des TADs, redistribuant ou interrompant les communications entre enhancers et promoteurs par exemple. Dans ce contexte, la capture de conformation de chromosomes à l'échelle pangénomique apporte de nombreux avantages notamment à travers l'analyse de l'organisation des TADs. Elle contribue à la fois à l'identification des variations et de leurs points de cassure mais aide aussi à la modélisation du remaniement. De plus, la méthodologie du Hi-C fournit des informations fonctionnelles au sujet des contacts absents et/ou aberrants entre les gènes et leurs éléments de régulation responsables de défauts transcriptionnels. La technique de Hi-C est actuellement utilisée au laboratoire GAD sur une cohorte de patients atteints d'anomalies de développement qui présentent des réarrangements chromosomiques complexes susceptibles de remanier la structure des TADs, et qui pour certains, n'ont pas de gène candidat associé. L'approche moléculaire par la technique de Hi-C, réalisée sur les lignées cellulaires dérivées des patients et combinée avec d'autres techniques « omiques » dont la cartographie optique, le séquençage longs fragments, le séquençage du transcriptome et d'autres explorations épigénomiques, permettra d'identifier de nouveaux mécanismes pathologiques qui seront ensuite validés en modèles cellulaires ou murins.

Pièce jointe : RésuméHi-CAssises2022AM.docx

x28642 : Identification d'une forme rare d'ascite fœtale dans une famille en lien avec un variant d'SCN5A

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Matthieu Hussenet (1), Céline Poirsier (2), Pierre Mauran (3), Ahmad Akavi (3), Jean-Paul Bory (4), Spodenkiewicz Marta (2), Clémence Jacquin (2), Emilie Landais (2), Lucas Herissant (2), Martine Doco-Fenzy (2)

1. Génétique, CHU de Reims, Le Cannel, France
2. Génétique, CHU de Reims, Reims, France
3. Pédiatrie, CHU de Reims, Reims, France
4. Gynécologie-obstétrique, CHU de Reims, Reims, France

Mots clefs : Séquençage à haut débit, WES, SCN5A, Ascite fœtale, Tachycardie jonctionnelle ectopique

Résumé :

L'ascite fœtale correspond à la présence de liquide dans la cavité péritonéale. Elle peut être isolée ou s'inscrire dans un tableau d'anasarque. Les étiologies sont multiples : anémie (notamment liée à iso-immunisation rhésus), infection (dont parvovirus et cytomégalovirus), cause cardiaque, cause métabolique, digestive (perforation digestive, péritonite méconiale..), urinaire, anomalie chromosomique...

Nous rapportons un cas d'ascite fœtale de moyenne abondance découverte à l'âge gestationnel de 21 semaines d'aménorrhée, chez un fœtus montrant un rythme cardiaque fœtal micro-oscillant et tachycarde. L'enfant est né avec une ascite abondante et une tachycardie. L'ECG a montré une tachycardie jonctionnelle ectopique.

Dans les antécédents familiaux, plusieurs autres cas d'ascite fœtale étaient notés, notamment chez des cousins maternels, les mères étant bien portantes. Un des apparentés ayant eu une ascite fœtale était décédé en période néonatale dans un contexte de défaillance hépatique. Les trois apparentés ayant eu une ascite fœtale sont bien portants.

Le séquençage d'exome a permis de trouver chez le cas index le variant NM-000335 : c.4780G > A de classe 5 dans le gène SCN5A : il s'agit d'un variant faux-sens déjà rapportés dans la base de données ClinVar et non retrouvé en population générale, engendrant une modification dans le domaine fonctionnel DIV S3 de la protéine. Ce variant n'a pas été associé à des événements cardiaques majeurs. L'enquête familiale sur cette famille de 4 générations a confirmé l'expressivité variable de ce variant.

Cette famille illustre donc une étiologie rare d'ascite familiale liée à une tachycardie jonctionnelle ectopique en lien avec un variant dans le gène SCN5A. A notre connaissance, la présentation prénatale des variants de SCN5A avait été à ce jour uniquement décrite dans des cas de QT long congénital ou tachycardie ventriculaire, avec présentation fœtale sévère (hydrops, mort fœtale in utero).

Pièce jointe : Poster SCN5A CP.docx

x28643 : Identification d'un nouveau variant du gène *ITPA* chez une patiente atteinte d'une encéphalopathie convulsivante infantile

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Miriam ESSID (1), Yasmina ELARIBI (1), Imen REJEB (2), Houweyda JILANI (1), Syrine HIZEM (1), Molka SEBAI (1), Amel BEN CHEHIDA (3), Neji TEBIB (3), Franck BROLY (4), Lamia BEN JEMAA (1)

1. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunisie
2. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, La Marsa , Tunisie
3. Service de pédiatrie et des maladies héréditaires du métabolisme, Hôpital La Rabta, La Rabta, Tunisie
4. Service de toxicologie et génopathies, Institut de biochimie et de biologie moléculaire , Lille, France

Mots clefs : maladie métabolique- encéphalopathie infantile-épilepsie-hépatomégalie-WES-ITPA-nouveau variant

Résumé :

Le déficit en *ITPA* est une maladie héréditaire du métabolisme rare, de transmission autosomique récessive. Elle est due à un déficit en une enzyme cytosolique, l'inosine triphosphate pyrophosphatase (*ITPA*) qui est impliquée dans le métabolisme des thiopurines. Elle est caractérisée par l'installation d'une encéphalopathie épileptique précoce avec des lésions de démyélinisation de la substance blanche responsables des déficits moteurs et oculaires. Le déficit en *ITPA* est dû à des variants du gène *ITPA*. A ce jour, seulement 15 variants pathogènes ont été identifiés.

Nous rapportons l'observation d'une fille, âgée de 15 mois, issue d'une union entre apparentés, adressée pour encéphalopathie épileptique précoce. Elle avait un frère décédé à l'âge de 14 mois dans un tableau d'une encéphalopathie convulsivante infantile et une cardiomyopathie dilatée. Il avait des lésions cérébrales à type d'atrophie corticale avec des lésions de démyélinisation bilatérale et symétrique et une hypoplasie du corps calleux.

Notre patiente avait présenté, à la naissance, des crises convulsives secondaires à une hypoglycémie et une hypocalcémie transitoire. L'examen clinique fait à l'âge de 15 mois, a objectivé un retard sévère du développement psychomoteur avec une tenue de la tête non encore acquise, une hypotonie axiale, une microcéphalie à -2.2 DS sans dysmorphie faciale, un strabisme convergent, une hypotrophie à -2 DS et une hépatomégalie. Ses réflexes ostéotendineux étaient vifs. Sur le plan biologique, nous avons relevé une cytolyse hépatique et une cholestase. Le bilan métabolique (CAA, CAO) était normal. L'IRM cérébrale a montré des anomalies bilatérales de la substance blanche cérébelleuse, des faisceaux cortico-spinaux et de la capsule interne.

Le séquençage de l'exome entier (WES) a mis en évidence un nouveau variant à l'état homozygote de type non-sens NM_033453.4:c.466C > T(p.Gln156*) au niveau du gène *ITPA*. Ce variant n'a pas été rapporté dans les bases de données (Clinvar, Human Gene Mutation Database, dbSNP ou gnomAD). Il est classé pathogène selon les guidelines de l'ACMG.

En conclusion, nous avons identifié un nouveau variant pathogène du gène *ITPA*, ce qui va permettre d'élargir le spectre mutationnel de ce gène. Un conseil génétique adéquat a été fourni à la famille et un diagnostic prénatal a été proposé pour les grossesses ultérieures.

x28644 : Pénétrance et expressivité des risques de cancer chez les patients porteurs d'un variant pathogène dans deux gènes distincts de prédisposition héréditaire de cancer à pénétrance modérée à haute à partir d'une cohorte de 35 patients**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Laury NICOLAS (1), Nancy UHRHAMMER (1, 2), Maud PRIVAT (1, 2), Flora PONELLE-CHACHUAT (1, 2), Mathis LEPAGE (1), Mathilde GAY-BELLILE (1, 2), Sandrine VIALA (1), Yannick BIDEY (1, 2), Mathias CAVAILLE (1, 2), Yves-Jean BIGNON (1, 2)

1. Département d'Oncogénétique, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, France

2. Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques UMR1240, Université Clermont Auvergne, INSERM, Clermont-Ferrand, France

Mots clefs : Double variations pathogènes, prédisposition héréditaire au cancer, expressivité, pénétrance**Résumé :**

L'apparition du séquençage haut débit associé à l'augmentation du nombre de gènes connus de prédisposition héréditaire aux cancers et l'exploration en routine de ses derniers, a induit l'identification de patients porteurs de deux variations pathogènes distinctes dans des gènes à transmission autosomique dominante. Il semble important d'identifier comment cette accumulation de variant prédisposant de manière héréditaire aux cancers chez un même patient modifie ou non les risques oncologiques.

L'objectif de cette étude est la caractérisation des risques entraînés par la présence de deux variant de classe supérieur à 3 dans les gènes de prédisposition héréditaire aux cancers à pénétrance modérée à haute. L'ensemble des patients porteurs de deux variations pathogènes distinctes dans des gènes à transmission autosomique dominante qui ont été inclus. La pénétrance et l'expressivité des doubles variants pathogènes a été comparées à celles des apparentés porteurs d'un seul variant pathogène.

Les données des dossiers personnels et familiaux des patients ont été analysées afin de disposer des antécédents oncologiques de l'ensemble des individus inclus. Nous avons actuellement analysé et comparé les données obtenues en comparant le nombre de cancers ainsi que l'âge médian de survenue du premier cancer entre les individus possédants un seul variant et les individus porteur de deux variants.

Au total, 24 familles ont été incluses avec 35 patients ayant deux variants pathogènes ou probablement pathogènes dans les gènes de prédispositions autosomiques dominant aux cancers. La survenue moyenne de cancer était plus précoce chez les patients porteurs de 2 variants pathogènes (38 ans vs. 52 ans), et plus fréquente (1,36 cancer vs. 0,58). L'expressivité de la prédisposition héréditaire au cancer associée à deux variants pathogènes est représentée par les spectres tumoraux de chacun des gènes impliqués.

Cette étude décrit à notre connaissance la plus grande cohorte de patients présentant une double variation pathogène dans des gènes de prédisposition héréditaire au cancer à pénétrance modérée à haute.

x28645 : Phénotypes neurologiques discordants chez deux jumelles monozygotes porteuses d'une microdélétion 8q21.11

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sara Costantini (1), Mathilde Pujalte (2), Florence Jobic (1), Alexis Billes (1), Maxime Bacquet (3), Cécile Grenenko (3), Linda Tahraoui (4), Gilles Morin (1), Guillaume Jedraszak (2)

1. Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
2. Laboratoire de Génétique Constitutionnelle, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
3. Service de Neurologie Pédiatrique, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
4. Service de Pédiatrie et Néonatalogie, GHPSO, Creil, France

Mots clefs : microdélétion 8q21.11, jumelles monozygotes, épilepsie, retard du développement, dysmorphie craniofaciale

Résumé :

Introduction. Le syndrome microdélétionnel 8q21.11 est une maladie génétique rare caractérisée par une déficience intellectuelle, un retard du développement psychomoteur et une dysmorphie cranio-faciale caractéristique. Il a été décrit pour la première fois en 2011 par Palomares et al. comme un potentiel nouveau syndrome microdélétionnel, rapportant 8 patients avec des délétions 8q21.11 de différentes tailles et des phénotypes chevauchants. Environ 20 cas sont actuellement décrits sur le plan phénotypique et moléculaire dans la littérature. Nous présentons le premier cas de jumelles monozygotes présentant un retard du développement, une dysmorphie cranio-faciale typique et un phénotype neurologique partiellement discordant.

Patients. Ces sœurs étaient nées par césarienne à 31 SA et 4 jours, en raison d'une menace d'accouchement prématuré. Pour la jumelle A, l'évolution au cours de la période périnatale avait été favorable, sans complication significative jusqu'à l'âge de six mois, lorsqu'elle a développé un état de mal épileptique réfractaire associé à une atrophie cérébrale progressive. Pour la jumelle B, la période néonatale a été marquée par un retard de croissance et des difficultés d'alimentation. Elle présentait une CIV qui a nécessité une fermeture chirurgicale. Elle n'a pas manifesté de crise épileptique et son évolution neurologique a été plus favorable.

Résultats. L'analyse des marqueurs microsatellites a confirmé qu'il s'agissait de jumelles monozygotes. L'ACPA a identifié chez les deux enfants une délétion hétérozygote de 3,8 Mb en 8q21.11q21.13 impliquant 8 gènes OMIM : *ZFX4*, *PEX2*, *HEY1*, *IL7*, *STMN2*, *TPD52*, *MRPS28* et *PKIA*. La délétion était survenue de novo. Le bilan métabolique était normal chez les deux sœurs. L'analyse par WES en trio n'a pas identifié de variant pathogène chez la jumelle A.

Discussion. La dysmorphie cranio-faciale des deux sœurs est très similaire aux patients précédemment décrits, avec le visage rond typique pour la jumelle A mais plutôt triangulaire pour la jumelle B, un front haut, une large fontanelle antérieure, des fentes palpébrales étroites, des ailes du nez peu développées, un philtrum court, des coins de bouche tombants, une micrognathie, des oreilles basses et proéminentes, un cou court. La jumelle A présentait à l'âge de huit mois une hypotonie axiale, une tétraparésie spastique, une absence de contact visuel et un retard sévère et global du développement. La jumelle B présentait à l'âge de huit mois une hypotonie globale et un retard de développement moins sévère. Nous n'avons pas trouvé d'explication à la différence phénotypique des jumelles sur le plan neurologique, et nous n'avons retrouvé dans la littérature aucun patient présentant un phénotype neurologique similaire à celui de la jumelle A.

Conclusion. L'atteinte neurologique des patients porteurs d'une microdélétion 8q21.11 est susceptible d'être de gravité variable, y compris chez des jumelles monozygotes.

Pièce jointe : Abstract poster Sara COSTANTINI.pdf

x28646 : Syndrome de gènes contiguës découvert en anténatal par ACPA: situs inversus et déficience intellectuelle

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Thibaut Benquey (1), Sandrine Caillot Vaudoyer (2), Nicolas Chatron (3), Damien Sanlaville (3), Marianne Till (1)

1. Service de Génétique, HCL, Lyon, France
2. Service de Gynécologie Obstétrique du CHLS, HCL, Lyon, France
3. Service de Génétique, Laboratoire de Cytogénétique, CHU de Lyon,, HCL, Lyon, France

Mots clefs : dyskinésie ciliaire primitive, déficience intellectuelle, ACPA, diagnostic prénatal

Résumé :

Nous rapportons l'observation de madame F âgée de 30 ans, sans antécédent familial ni personnel notable. Elle est non apparentée. Lors de sa première grossesse, l'échographie morphologique du 2eme trimestre diagnostique un situs inversus complet sans anomalie de croissance ni malformation associée. Un prélèvement de liquide amniotique est décidé pour caryotype et ACPA. Sur l'ACPA, on identifie une délétion hétérozygote de 6,7Mb en 5p15.2p14.3.

Cette délétion emporte une partie du gène *DNAH5* responsable de dyskinésie ciliaire primitive avec ou sans situs inversus de transmission récessive autosomique. Ce fœtus est donc probablement porteur d'un variant délétère du gène sur le chromosome 5 non délété, à rechercher en biologie moléculaire.

Elle emporte peu de gènes OMIM mais entièrement le gène *TRIO* responsable de déficience intellectuelle et de troubles du neurodéveloppement sans anomalie malformative associée, de transmission dominante autosomique.

Cette délétion est vérifiée en FISH sur le caryotype fœtal et est survenue *de novo*.

Dans cette observation, la délétion hétérozygote a démasqué une mutation d'un gène récessif avec expression malformative. Cette délétion emporte un gène dominant d'expression neurodéveloppementale qui est responsable du pronostic péjoratif pour cette grossesse et qui n'aurait pas été détectée sans la malformation associée.

Pour autant, le conseil génétique est favorable tant pour le situs inversus que pour la déficience intellectuelle puisque la délétion est survenue *de novo*.

x28648 : Nouveau variant frameshift du gène *BSND* dans une famille Tunisienne avec un syndrome de Bartter de type IVa

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Miriam ESSID (1), Yasmina ELARIBI (1), Molka SEBAI (1), Syrine HIZEM (1), Imen REJEB (2), Houweyda JILANI (1), Sonia BLIBECH (3), Olivier GRUNEWALD (4), Isabelle FAJARDY (4), Franck BROLY (4), Lamia BEN JEMAA (1)

1. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunisie
2. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, La Marsa , Tunisie
3. Service de néonatalogie et de réanimation néonatale, Hôpital militaire principal d'instruction , Tunis, Tunisie
4. Service de toxicologie et génopathies, Institut de biochimie et de biologie moléculaire , Lille, France

Mots clefs : Syndrome de Bartter-tubulopathie-hydramnios-prématurité-déshydratation-polyurie-insuffisance rénale-*BSND*-NGS

Résumé :

Le syndrome de Bartter anténatal de type IV (SB) est une tubulopathie grave, rare due à une fuite rénale du chlorure de sodium. Il se manifeste en anténatal par un hydramnios sévère responsable d'une prématurité. Les nouveau-nés atteints présentent un risque imminent de déshydratation secondaire à la polyurie importante et la perte de sels. Il est toujours associé à une surdité et la majorité des patients développe très tôt une insuffisance rénale. Il est transmis selon le mode autosomique récessif et dû à des variants du gène *BSND*.

Nous rapportons l'observation d'un garçon, benjamin d'une fratrie de trois, issu d'un mariage entre cousins germains, adressé à l'âge de 36 jours pour un SB anténatal. Sa mère avait deux grossesses compliquées : une grossesse compliquée de mort fœtale in utéro au 5^{ème} mois de gestation et une autre compliquée d'un hydramnios, d'une prématurité de 32 SA et d'un faible poids de naissance.

Notre patient est né à un terme de 34 SA avec un faible poids (1900 g). En anténatal, l'échographie de 20 SA avait objectivé un hydramnios de grande abondance. Il a été hospitalisé dès sa naissance en réanimation pour prise en charge d'une déshydratation réfractaire au traitement médical avec une hyponatrémie, une hypokaliémie et une alcalose hypochlorémique. Le patient a développé rapidement une insuffisance rénale et il est décédé à l'âge de 40 jours. Le SB a été fortement suspecté.

L'étude moléculaire d'un panel de gènes impliqués dans les néphropathies héréditaires a identifié une nouvelle variation du gène *BSND*, NM_057176.3:c.159dup (p.(Cys54Valfs*13)) à l'état homozygote. Ce variant à effet tronquant entraîne l'apparition d'un codon stop prématuré. Il n'a pas été rapporté dans les bases de données et il est classé pathogène selon les critères de l'ACMG. Les parents étaient hétérozygotes pour ce variant.

Le SB est une pathologie rénale grave parfois létale. Il est très hétérogène sur le plan clinique et génétique. L'approche du séquençage haut débit d'un panel de gènes a établi le diagnostic chez notre patient. Par conséquent, un conseil génétique adéquat a été fourni à la famille.

x28650 : Révision de la loi de bioéthique (loi n°2021-1017 du 2 août 2021). Vers une clarification de la pratique des analyses post-mortem en oncogénétique.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Stéphane Pinson (1), Sophie Giraud (1), Thomas Seytier (1), Nadia Kryza (1), Salomé Brillouet (1), Alain Calender (1)

1. Génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : Oncogénétique Cancer Post-mortem bioéthique

Résumé :

En France, l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ne pouvait être réalisé que dans le seul intérêt de la personne, y compris, dans certains cas, « lorsqu'il était impossible de recueillir son consentement ».

Cependant, avant la récente révision des lois de bioéthique, il existait un flou juridique car la possibilité de réaliser un examen génétique au bénéfice potentiel de la parentèle n'était pas prévue dans la loi pour une personne décédée, qu'elle ait ou non donné son consentement.

Pourtant, au plan scientifique, l'intérêt des analyses post-mortem est bien étayé. En cardio-génétique, à titre d'exemple, les analyses génétiques permettent aujourd'hui d'identifier les gènes responsables de cardiomyopathies ou d'arythmies héréditaires responsables des cas de mort subite chez des sujets jeunes.

C'est également le cas en Oncogénétique qui peut envisager l'analyse des prélèvements tumoraux des apparentés décédés pour apporter des informations à l'enquête génétique.

En 2018, à l'initiative de la commission des affaires sociales du Sénat, une proposition de loi a été transmise à l'assemblée nationale pour combler cette lacune juridique en étendant la possibilité de réaliser un examen génétique aux personnes décédées au bénéfice de leurs proches.

Ce travail a été intégré dans la révision de la loi de bioéthique et l'assemblée nationale vient de l'adopter dans l'article 14 dans la loi N°2021-1017 du 2 août 2021 relative à la loi de bioéthique.

Le nombre de demandes d'analyse post-mortem est en augmentation dans nos laboratoires diagnostiques et la modification de la loi permet enfin de clarifier les conditions légales de la prescription de ces analyses à partir d'éléments du corps prélevés préalablement au décès de la personne ou dans le cadre d'une autopsie médicale.

Notre récente expérience au laboratoire de Lyon confirme l'intérêt de proposer lorsque cela est possible une analyse post-mortem pour les activités d'oncogénétique (tests ciblés et analyses constitutionnelles).

Il s'agit clairement d'un outil diagnostique indispensable pour les familles pour lesquelles il ne reste aucun survivant parmi les malades.

A noter cependant que les analyses constitutionnelles à partir des tissus tumoraux restent techniquement plus compliquées à mettre en place par rapport à l'analyse des prélèvements sanguins (Echec d'analyse pour les blocs FFPE anciens ou post-chimiothérapie / Difficulté d'interprétation des résultats tumoraux / Difficulté de détection des grands réarrangements ...).

Au regard de nos pratiques médicales, on ne peut que se réjouir de cette avancée législative qui permet de favoriser la prise en charge un stade précoce et d'éviter les pertes de chance des apparentés du patient décédé.

x28653 : Intérêt du diagnostic prénatal par séquençage haut débit dans la Sclérose Tubéreuse de Bourneville: A propos d'un cas

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sana KAROUI (1), Syrine HIZEM (1), Nesrine ARFAOUI (1), Yasmina ELARIBI (1), Molka SEBAI (1), Houweyda JILANI (1), Imen REJEB (1), Sana Ben SLAMA (2), Ines HARZALLAH (3), Amel TRIKI (4), Renaud TOURAINE (3), Lamia Ben JEMAA (1)

1. service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
2. Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
3. Laboratoire de Biologie Pathologie, CHU Saint-Etienne, Saint-Etienne, France
4. service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie

Mots clefs : sclérose tubéreuse de Bourneville, rhabdomyome, gène TSC2, séquençage haut débit, diagnostic prénatal

Résumé :

La sclérose tubéreuse de Bourneville (OMIM 191100) (STB) est une neuro-ectodermatose, d'origine génétique. Elle est caractérisée par la croissance multisystémique d'hamartomes et d'autres tumeurs affectant le cerveau, les reins, la peau, le cœur et la rétine. Ces Hamartomes peuvent s'associer à une déficience intellectuelle (40 à 50% des cas) et une épilepsie (60-90% des cas) qui conditionnent le pronostic de ces malades. La STB est due à des variations pathogènes au niveau de l'un des deux gènes suppresseurs de tumeurs : *TSC1* et *TSC2*, qui régulent la prolifération cellulaire et la voie mTOR. La transmission est autosomique dominante avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable, mettant en difficulté la prédiction du phénotype.

Nous rapportons l'observation d'un cas de rhabdomyome cardiaque découvert en période anténatale en rapport avec une STB confirmée par séquençage haut débit.

Il s'agit d'une patiente âgée de 35 ans qui a été adressée en consultation de génétique à un terme de grossesse de 23 SA devant la découverte à l'échographie morphologique fœtale d'un rhabdomyome intra cardiaque non compressif du ventricule droit. La patiente avait comme antécédents personnels deux angiomes hépatiques. L'enquête familiale a révélé la présence de trouble du spectre de l'autisme chez une nièce de la patiente et de déficience intellectuelle avec épilepsie chez le neveu de son conjoint.

L'échographie cardiaque fœtale n'a pas mis en évidence de trouble du rythme, et l'imagerie par résonance magnétique n'a pas montré de localisation cérébrale fœtale. Devant la suspicion de STB chez le fœtus, un diagnostic prénatal sur liquide amniotique a été indiqué. L'étude moléculaire a été réalisée par séquençage haut débit des gènes *TSC1* et *TSC2* sur l'ADN extrait d'amniocytes. Un variant faux-sens à l'état hétérozygote, a été objectivé au niveau de l'exon 37 du gène *TSC2* : NM_000548.3:c.4710 G > T, p.Arg1570Ser. Il s'agit d'un nouveau variant non rapporté auparavant, de novo, prédit délétère sur la protéine, et classé comme probablement pathogène selon les critères de l'ACMG. Après une réunion médicale pluridisciplinaire et information de la patiente de l'expressivité variable de la maladie et les difficultés de prévoir le pronostic lié à cette variation, une interruption médicale de la grossesse a été réalisée. L'examen foeto-pathologique n'a pas retrouvé de lésion extracardiaque.

En conclusion, les rhabdomyomes sont les tumeurs cardiaques les plus fréquentes de l'enfant. Ils sont dans 60 % des cas associés à une STB et en constituent la manifestation hamartomateuse la plus précoce, qui est détectables dès 22 SA. L'étude moléculaire permet dans ces cas, surtout en absence d'autres signes fœtaux, de poser un diagnostic positif et de fournir un conseil génétique à la famille précocement. En revanche, le pronostic reste, dans plusieurs situations, difficile à prédire.

Pièce jointe : Sana KAROUI-STB.docx

x28654 : Rôle essentiel de BRCA1 dans la fonction ovarienne révélé par des mutations bi-alléliques nulles chez une patiente avec Insuffisance ovarienne primitive débutante, sans cancer familial. Impact pour le conseil génétique et la prise en charge.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Maud MARCHAND (1), Abdelkader HEDDAR (2), Léa GUERRINI-ROUSSEAU (3), Olivier CARON (4), Nathalie AUGER (5), Laurence BRUGIERES (6), Michel POLAK (1, 7), Micheline MISRAHI (8, 9)

1. Service d'Endocrinologie, Gynécologie et Diabétologie pédiatrique, Centre de Référence-CRMR des Pathologies Gynécologiques Rares. , Groupe Hospitalo-Universitaire AP-HP Centre-Université de Paris, Hôpital Necker Enfants Malades, 75743 Paris. , Paris, France
2. Unité de Génétique Moléculaire des Maladies Métaboliques et de la Reproduction, Laboratoire de Biologie Moléculaire de Référence-LBMR des Infertilités masculines et féminines d'origine génétique,, Hôpitaux Universitaires APHP et Faculté de Médecine Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre 94275, Le Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin Bicetre, France
3. Département de Cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay, 94805 Villejuif., Villejuif, France
4. Département de Médecine Oncologique, Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay,, Villejuif, France
5. Département de Biologie et de Pathologie, Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay, Villejuif, France
6. Département de Cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Institut Gustave Roussy, Université Paris Saclay, Villejuif, France
7. GCS SeqOIA, Référent Clinicien préindication Insuffisance Ovarienne Primitive, Plan France Médecine Génomique 2025, Paris, France
8. Unité de Génétique Moléculaire des Maladies Métaboliques et de la Reproduction, Laboratoire de Biologie Moléculaire de Référence-LBMR des Infertilités masculines et féminines d'origine génétique,, Université Paris Sud-Paris Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France
9. GCS et Laboratoire SeqOIA, Référente Biologiste préindication Insuffisance Ovarienne Primitive, Plan France Médecine Génomique 2025, Le Kremlin Bicetre, France

Mots clefs : BRCA1, Insuffisance ovarienne primitive, Diminution de la Réserve Ovarienne, panel NGS, exome, gène de méiose, gène de réparation de l'ADN, tumeur/cancer, conseil génétique.

Résumé :

Introduction : L'insuffisance ovarienne primitive (IOP), problème de santé publique, atteint 1-4% des femmes < 40 ans. Le séquençage nouvelle génération (NGS) a révélé sa forte hétérogénéité génétique. Les gènes de méiose/réparation de l'ADN constituent la famille majoritaire, certains étant également liés à un risque oncologique. Nous avons montré récemment que deux gènes majeurs de la voie Fanconi, *FANCM* et *BRCA2* étaient responsables d'IOP isolée. La mutation homozygote de *BRCA2* était hypomorphe, avec 33% d'activité de recombinaison homologue persistante, pouvant expliquer l'absence de manifestation somatique à l'état basal. Une fragilité chromosomique modérée était observée dans les cellules de la patiente en présence de mitomycine (MMC), intermédiaire entre une anémie de Fanconi (AF) et un contrôle.

Patient et méthodes : Patiente de 16 ans, avec ménarche à 11 ans suivie d'une aménorrhée primo-secondaire. Le bilan révèle une IOP isolée débutante et quelques tâches café-au-lait. Des études NGS ciblée et cytogénétique avec MMC sont réalisées.

Résultats et discussion: L'étude NGS ciblée révèle deux variants tronquants bi-alléliques dans les exons 7 et 10 de *BRCA1* (NM_007300.4): c.470_471del : p.Ser157Ter et c.791_794del : p.Ser264MetfsTer33. L'étude cytogénétique des cellules de la patiente retrouve une fragilité chromosomique typique de l'AF : le nombre de cassures par métaphase avec 150 nM MMC est 400 fois supérieure au contrôle (437/50 versus 1/50 cassure(s)/métaphase) et 62 fois supérieure au taux retrouvé chez la patiente avec mutation hypomorphe de *BRCA2* (7/50 cassures/métaphase). A 300 nM, toutes les cellules de la patiente présentent des cassures (> 30 cassures/métaphase). Des images radiales typiques de l'AF sont également observées avec les deux doses de MMC. Ces observations contrastent d'une part avec le phénotype clinique très modéré de la patiente et d'autre part avec son histoire familiale sans cancer habituellement

associé aux mutations de *BRCA1* (sein/ovaire).

Conclusion : 1) Il s'agit de la première implication de *BRCA1* dans l'IOP isolée démontrant son rôle essentiel dans la physiologie et la fonction ovarienne. 2) Le phénotype modéré d'IOP isolée débutante sans cancer dans la famille contraste avec les mutations bi-alléliques tronquantes de *BRCA1*, gène de prédisposition majeur au cancer du sein/ovaire. Toute IOP isolée sans cause évidente doit donc bénéficier d'un diagnostic génétique incluant des gènes de réparation de l'ADN, famille principalement responsable. L'identification de cette sous population d'IOP à risque est une priorité médicale. Malgré l'absence de signe somatique, la fragilité chromosomique équivalente à celle d'une AF doit conduire à un suivi à long terme, notamment oncogénétique, afin d'informer la patiente des possibles risques oncologiques, de proposer une surveillance adaptée et d'organiser le conseil génétique de la famille. Des études fonctionnelles de l'impact des variants *BRCA1* sont en cours.

Pièce jointe : Abstract_Assises_Génétiques_2022 MM 2 oct 2021.docx

x28655 : AQP5 et CFTR, deux gènes associés à la kératodermie palmoplantaire aquagénique ?

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Maureen LOPEZ (1), Brian SPERELAKIS-BEEDHAM (1), Emmanuelle BOURRAT (2, 3), Natacha GAITCH (1), Florence HOURIEZ (1), Brigitte MARTINEZ (1), Isabelle FAJAC (4), Pierre-Régis BURGEL (5), Geoffroy HICKMAN (2, 3), Marie-Pierre AUDREZET (6), Anne-Marie GUERROT (7), Faiza CABET (8), Mathieu GERFAUD-VALENTIN (9), Raphaele NOVE-JOSSERAND (10), Caroline RAYNAL (11, 12), Adrien PAGIN (13), Marie-Pierre REBOUL (14), Alix DE BECDELIEVRE (15), Isabelle CALLEBAUT (16), Thierry BIENVENU (1), Emmanuelle GIRODON (1)

1. Médecine Génomique des Maladies de Système et d'Organe, APHP.Centre-Université de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France
2. Dermatologie, Hôpital-Saint Louis, Paris, France
3. CRMR MAGEC Nord St Louis, Hôpital-Saint Louis, Paris, France
4. Physiologie-Explorations Fonctionnelles, APHP.Centre-Université de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France
5. Pneumologie, CRCM, APHP.Centre-Université de Paris, Hôpital Cochin, Paris, France
6. Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHRU Morvan, Brest, France
7. Génétique, CHU Rouen, Rouen, France
8. Biochimie Biologie Moléculaire Grand Est, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Est, CBPE, Lyon, France
9. Médecine Interne, Hospices Civils de Lyon, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon, France
10. Médecine Interne, CRCM, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France
11. Génétique Moléculaire, CHU de Montpellier, IURC, Montpellier, France
12. PhyMedExp, INSERM U1046, CHU de Montpellier, Montpellier, France
13. Toxicologie et Génopathies, CHRU de Lille, Lille, France
14. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Groupe Hospitalier Pellegrin, Bordeaux, France
15. Laboratoire de Génétique, AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor, Créteil, France
16. IMPMC, UMR7590 CNRS, Sorbonne Université, Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris, France

Mots clefs : Mucoviscidose, Kératodermie palmoplantaire, CFTR, AQP5

Résumé :

Objectifs : La kératodermie palmoplantaire aquagénique (KPPA) est une dermatose fréquente chez les patients atteints de mucoviscidose et qui survient aussi de façon isolée. Elle est caractérisée par une éruption papuleuse blanche des paumes et des plantes, se manifestant transitoirement lors de l'immersion dans l'eau, parfois invalidante et douloureuse. Le gène *CFTR* a été impliqué dans les formes idiopathiques, avec un excès d'hétérozygotes et certains cas d'affection liée à *CFTR*. Un grand nombre de cas restant inexpliqués, se pose la question de l'implication d'autres gènes, tel *AQP5* codant l'aquaporine 5, responsable de la KPP de Bothnie, KPP permanente et majorée par l'immersion dans l'eau. Des variants de ce gène pourraient être associés à des formes discrètes de KPP de Bothnie, constituant alors un diagnostic différentiel de la KPPA.

Méthodes : Une cohorte de 187 patients explorés pour KPPA isolée a fait l'objet d'une étude des gènes *CFTR* et *AQP5*, selon une approche NGS AmpliSeq for Illumina. Les données cliniques, les antécédents familiaux et les résultats du test de la sueur ont été recueillis. La pathogénicité des variants *AQP5* a été évaluée selon les recommandations ACMG/AMP.

Résultats : 163/187 (87,2%) des patients étaient des femmes. L'âge médian était de 22 ans [10-41]. Seuls 2 antécédents familiaux de KPPA étaient notés. La présence de symptômes respiratoires, à type d'asthme ou de bronchites, était notée dans 16% des cas. Le test de la sueur, réalisé sur 29 patients, était positif (n=1), intermédiaire (n=13) ou négatif (n=14). Un cas de mucoviscidose (0,5%), 12 cas d'affection liée à *CFTR* (6,4%), et 27 hétérozygotes pour un variant sévère *CFTR* (7,2%) ont été identifiés. Six patients étaient porteurs d'un variant du gène *AQP5*, dont 5 faux-sens de la partie C-terminale et une délétion d'un codon à la jonction d'un domaine transmembranaire. Deux de ces patients étaient hétérozygotes pour un variant *CFTR*. La moitié des patients avaient une KPP, parfois discrète, persistant en dehors de l'immersion dans l'eau. La modélisation 3D est en faveur d'un impact modéré de ces variants.

Discussion/Conclusion : L'étude confirme l'implication du gène *CFTR* dans la KPPA. Les variants *AQP5* identifiés, notamment ceux correspondant à la partie C-terminale d'*AQP5*, pourraient avoir un impact modéré au regard de ceux des domaines transmembranaires ou boucles extra-cellulaires de l'aquaporine impliqués dans la KPP de Bothnie, ce qui apparaît compatible avec une atteinte clinique modérée qui pourrait être confondue avec une KPPA. Ceci incite à rechercher une KPP permanente même discrète ainsi que l'existence de cas familiaux et à cibler le gène *AQP5* le cas échéant en plus de *CFTR*. D'autres facteurs génétiques restent à identifier dans les cas non résolus.

x28658 : Etude préclinique de thérapie par saut d'exon de la deuxième mutation la plus fréquente du gène CEP290 à l'origine de cécité rétinienne néonatale (amaurose congénitale de Leber).

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Iris Barny (1, 2), Ema Cano (1), Isabelle Perrault (1), Pierre David (3), Lucas Fares-Taie (1), Josseline Kaplan (1), Jean-Michel Rozet (1)

1. Laboratoire de Génétique en Ophtalmologie, INSERM UMR1163, Institut Imagine, Paris, France

2. Medetia Pharma, Institut Imagine, Paris, France

3. Plateforme de transgénèse, Laboratoire d'Expérimentation Animale et Transgénèse (LEAT), Structure Fédérative de Recherche Necker INSERM US24/CNRS UMS3633, Institut Imagine, Paris, France

Résumé :

CEP290 code une protéine centrosomale de 290 KDa essentielle à la biogénèse et à la maintenance du cil connecteur des photorécepteurs et des cils primaires d'un grand nombre d'autres types cellulaires. Les mutations bialléliques du gène sont responsables d'un large spectre de ciliopathies, allant d'une dystrophie rétinienne isolée, l'amaurose congénitale de Leber type 10 (ACL10) au syndrome plurisystémique embryolétal de Meckel (MKS4). Récemment, des mutations tronquantes homozygotes ou hétérozygotes composites de ce gène ont été identifiées chez des individus présentant des atteintes rétiniennes étonnamment modérées. L'étude des fibroblastes de ces malades a révélé l'exclusion spontanée des exons porteurs des mutations et la production de protéines raccourcies. Ces observations, nous ont amenés à considérer une thérapie de saut d'exon pour traiter les malades porteurs de la mutation c.4723A > T (exon 36) retrouvée chez 4% de l'ensemble des individus atteints d'ACL. Pour évaluer cette stratégie, nous avons recherché une amélioration de la ciliogénèse dans les fibroblastes de deux malades porteurs de la mutation c.4723A > T à l'état homozygote sous l'effet du saut d'exon médié par un traitement AON, et examiné le phénotype de deux modèles murins, l'un homozygote pour une mutation frameshift dans l'exon 35 (36 humain ; *Cep290*^{-/-}), l'autre homozygote pour la délétion de l'exon 35 (*Cep290*^{del35/del35}), que nous avons créés par CRISPR/Cas9. Nous rapportons ici, une correction partielle des défauts ciliaires dans les fibroblastes sous l'effet du traitement AON mais aussi et surtout un effet neuroprotecteur de la délétion de l'exon 35 chez la souris *Cep290*^{del35/del35}, comparée à la lignée *Cep290*^{-/-}. Ces résultats prometteurs soutiennent l'approche d'oligothérapie pour les patients porteurs de mutations dans cet exon, voire dans d'autres exons de ce gène.

x28660 : Prévalence et caractérisation des troubles du neurodéveloppement dans le syndrome d'Aarskog-Scott

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marta Spodenkiewicz (1), Michel Spodenkiewicz (2, 3), Marie Massier (4), Clémence Jacquin (4), Gauthier Loron (5, 6), Lucas Hérisant (4), Celine Poirsier (4), Emilie Landais (7), Martine Doco-Fenzy (8)

1. Service de génétique, CHU Reims, 5100 Reims, France
2. CESM-Pole de Santé Mentale, CRIA,CIC-EC, CHU de la Réunion, 97 448 Saint-Pierre CEDEX, La Réunion, France
3. Equipe MOODS Inserm U1178, CESP, 94 807 Villejuif, France
4. Service de génétique, CHU de Reims, 51100 Reims, France
5. Service de pédiatrie, CHU de Reims, 51100 Reims, France
6. CReSTIC/EA 3804, Université Champagne-Ardenne, 51100 Reims, France
7. Service de génétique, CHU Reims, Reims, France
8. Service de génétique, CHU Reims, 51100 Reims, France

Mots clefs : syndrome d'Aarskog-Scott, FGD1, troubles du neurodéveloppement

Résumé :

Le syndrome d'Aarskog-Scott (ASS) ou la dysplasie facio-digito-génitale (OMIM#305400) est une pathologie héréditaire rare liée à l'X, causée par des variants pathogènes du gène *FGD1* (FYVE, RhoGEF et pleckstrin homology domain-containing protein 1). Ce syndrome affecte environ 1 naissance sur 1 000 000. Les patients présentent un large phénotype clinique avec une dysmorphie, une petite taille, des anomalies squelettiques et urogénitales. Certains patients de la littérature sont rapportés avec un retard psychomoteur/ une déficience intellectuelle ou des troubles neuropsychiatriques, ce qui soulève beaucoup de questionnements au sein des patients et de leur familles.

Notre cas index est un garçon de deux ans suivi pour camptodactylie, dysmorphie, cryptorchidie et retard de croissance. L'enfant n'a pas de retard psychomoteur ou de troubles psychiatriques. Le séquençage de l'exome a retrouvé chez lui un variant hémizygote de classe 5, c.123del dans *FGD1*(NM_004463), hérité de sa mère qui présente une camptodactylie et un hypertélorisme. Les parents se posent les questions du devenir psychomoteur et psychiatrique de leur enfant ainsi que du conseil génétique pour de futures grossesses.

Le but de ce travail est de rapporter le cas de notre patient et de réaliser une revue de la littérature pour évaluer la prévalence et caractériser les troubles du neurodéveloppement chez les patients avec un diagnostic génétique d'ASS.

x28661 : HANDICONSULT une nouvelle plateforme de prise en charge des patients en situation de Handicap

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Perrine CHARLES (1, 2), Micheline PHA (3), Nathalie LY (4), Zaïr AMOURA (5), Philippe TOURAINE (4)

1. Département de génétique, Centre de référence déficiences intellectuelles de causes rares, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France
2. Centre de référence déficiences intellectuelles de causes rares, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France
3. Service de médecine Interne 2, Hôpital de la Salpêtrière, Paris , France
4. Service d'Endocrinologie Médecine de la reproduction, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France
5. Service de médecine Interne 2, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : Prise en charge somatique, déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique.

Résumé :

Une nouvelle plateforme de prise en charge somatique des adultes en situation de handicap a ouvert le 11 Janvier dernier à l'Hôpital de la Salpêtrière à Paris. Initiée en partenariat avec l'Agence Régionale de Santé, cette plateforme innovante s'adresse aux adultes à domicile ou en établissement médico-social résidant à Paris, atteints d'un trouble du neuro développement (déficience intellectuelle ou trouble du spectre autistique), les personnes polyhandicapées, les personnes dys ou non communicantes, en échec de soins dans le système de droit commun, pour leur proposer une offre de soins somatiques complète, s'appuyant sur les services du groupe hospitalier à l'aide d'un dispositif approprié (équipe dédiée et outils adaptés).

Plusieurs niveaux de prise en charge peuvent être proposés : une téléconsultation afin d'évaluer la situation et les besoins du patient, une consultation somatique simple, l'organisation d'une consultation spécialisée ou d'un examen mais aussi la programmation d'une hospitalisation de jour.

Le patient est adressé par son médecin traitant/hospitalier ou par un professionnel de santé exerçant en ambulatoire ou en établissement et services médico-sociaux partenaires (département de Paris, voire limitrophes) par convention avec l'établissement.

L'équipe de la plateforme propose des soins spécialisés avec en priorité : une prise en charge somatique, odontologique, de gynécologie médicale, la prise en charge de la douleur, des consultations de gastro entérologie, d'Ophtalmologie, d'ORL, la sécurisation et l'optimisation de la gestion des gestes douloureux, et en fonction des besoins des consultations d'autres spécialités et différents examens biologiques ou d'imagerie.

La plateforme joue également un rôle de prévention (dépistage, vaccins...) et d'éducation en santé, et fait le lien avec les équipes et les établissements médico-sociaux.

Seront présentés, l'organisation de la plateforme et le bilan après une année de fonctionnement : le nombre de patients reçus, le niveau de prise en charge (Consultation simple, spécialisée, HDJ...), les types de pathologies et handicaps présentés, les besoins, l'articulation avec le secteur médico-social...

x28663 : Identification de gènes candidats modificateurs dans le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire par étude d'association pangénomique

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Anne Legrand (1, 2), Barthélémy Caron (3), Tristan Mirault (4), Michael Frank (1), Salma Adham (5), Clarisse Billon (4), Jean-Michael Mazzella (1), Anne Boland (6), Jean-François Deleuze (6), Sonia Gueguen (7), Rausell Antonio (3), Xavier Jeunemaitre (1, 2)

1. Département de Génétique et Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
2. U970, Paris Centre de Recherche Cardiovasculaire, INSERM, Paris, France
3. Laboratoire de bioinformatique clinique, Institut Imagine, Paris, France
4. Centre de référence des Maladies Vasculaires Rares, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
5. Département de Médecine vasculaire , Hôpital Saint Eloi - CHU de Montpellier, Montpellier, France
6. Centre National de Recherche en Génomique Humaine, CEA, Evry, France
7. UMRS933 RaDiCo SEDVasc, Inserm, Paris, France

Mots clefs : syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, COL3A1, gènes modificateurs, étude d'association pangénomique

Résumé :

Rationale: Vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS) is a rare inherited connective tissue disorder caused by pathogenic variants in the *COL3A1* gene. The large phenotypic heterogeneity is only partly explained by the type of genetic variant: glycine substitutions or splice variants leading to a dominant negative (DN) effect are associated with a more severe phenotype, and nonsense or frameshift variants leading to haploinsufficiency (HI) cause an attenuated and delayed phenotype.

Objectives: Identification of genetic modifiers contributing to the phenotypic heterogeneity of vEDS.

Methods: Genome-wide association study (GWAS) of a French cohort of molecularly-proven vEDS patients was performed using the Illumina Human Omni Express Exome array. Ten qualitative and quantitative traits representative of the heterogeneity of major complications and minor signs (qualitative: acrogeria, colon perforation, vascular complication, quantitative: age at the first severe complication, number of affected arteries, number of acute arterial complications, number of minor signs, intra-abdominal artery lesions, carotid lesions and medium-size artery lesions) were tested through a generalized linear mixed model for common variants and SKAT for rare variants, after adjusting for age, sex, batch, the 2 first principal components of the genetic data and inter-individual relatedness. The search for modifier genes was performed in the whole cohort or restricted to patients with DN *COL3A1* variant (DN cohort).

Results: After quality controls and exclusion of outliers based on ancestry, 356 vEDS patients belonging to 209 families were kept. In the whole cohort, analysis of common variants identified 18 modifier loci. Eight are associated with an increased risk of colon perforation, 9 are associated with the severity of minor signs and one, located close to the *FBN1* gene on chromosome 15, is associated with the number of acute arterial events and is an eQTL of *FBN1*. In the DN cohort, we identified six significant modifier loci associated with an increased risk of colon perforation, the most significant (OR = 7.4, IC: 3.2 – 17.1) is localized on chromosome 4 (p-value = 2.8e-08) and another one on chromosome 2 in the vicinity of relevant candidate genes, *BIN1*, *MAP3K2*, *LIMS2*. The aggregation testing of rare single nucleotide variants allowed us to identify 2 candidate genes associated with arterial lesions, *GPRC5A* and *PHACTR4* with a potential role in vascular smooth muscle cells plasticity.

Conclusion: Several modifier loci were suggested to be associated with complications occurring in vEDS. Six candidate risk loci were identified for colonic perforation in vEDS patients with DN *COL3A1* variants and require replication in other vEDS cohorts. The identification of such factors is critical for the development of a personalized care for vEDS patients.

x28665 : Etude génétique d'une large cohorte Tunisienne de 14 patients atteints du Syndrome de Netherton

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Hamza CHOUK (1, 2), SALMA BEN CHEIKH (3), Lobna BOUSSOFARA (4, 5), Rima GAMMOUDI (4, 5), Nouredine LITAIEM (6, 7), Houda HAMMAMI (8, 7), Mourad MOKNI (9, 7), Ali SAAD (1, 5), Mohamed DENGUEZLI (4, 5), Alain HOVNANIAN (10, 11), Dorra H'MIDA (1, 5)

1. Département de Cytogénétiques, Génétique Moléculaire et Biologie de la reproduction humaines, CHU Farhat HACHED, Sousse, Tunisie
2. Institut supérieur de Biotechnologie, Université de Monastir, Monastir, Tunisie
3. Faculté de médecine, CHU Farhat HACHED, Sousse, Tunisie
4. Service de Dermatologie, CHU Farhat HACHED, Sousse, Tunisie
5. Faculté de médecine, Université de Sousse, Sousse, Tunisie
6. Service de Dermatologie, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
7. Faculté de médecine, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie
8. Service de Dermatologie, Hôpital Habib THAMEUR, Tunis, Tunisie
9. Service de Dermatologie, Hôpital La Rabta, Tunis, Tunisie
10. Service de Dermatologie, Hôpital Necker-enfants malades, Paris, France
11. Service de Génétique moléculaire, Hôpital Necker-enfants malades, Paris, France

Mots clefs : Syndrome de Netherton, Trichorrhéxis Invaginata, SPINK5

Résumé :

Introduction: Netherton syndrome (NS) is an autosomal recessive genodermatosis characterized by a triad associating a non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (EIC), hair shaft abnormalities including trichorrhéxis invaginata (TI), and allergic manifestations. Several pathogenic mutations have been identified in the *SPINK5* gene encoding kazal-type serine protease inhibitors (LEKTI) involved in the regulation of skin barrier formation.

Our work aims to study the clinical-biological, histological and genetic characteristics of the largest cohort of Tunisian patients with NS.

Patients and methods: we investigated 14 NS Tunisian patients from 11 unrelated Tunisian families, referred to our department for genetic confirmation of their diagnosis.

Results: The age of onset was neonatal in all 14 cases. Clinical examination at birth showed EIC in 13 cases, bullous in only one case. The scalp was the site of a diffuse scaly shell. TI, as well as atopic dermatitis, were noticed in all patients. LEKTI immunostaining was negative in 13 patients and weakly positive in one patient. Direct sequencing of the *SPINK5* gene identified a known homozygous c.1888-1G>A mutation at the splice acceptor site of exon 21 in 7 patients. A homozygous c.2264dupA mutation at exon 24 was present in 2 patients. A homozygous c.2471delAAGA deletion in 2 related patients. A previously described homozygous c.2441 + 3delCAGT mutation at the splice donor site of exon 25 in one patient. A new nonsense pathogenic variant homozygous c.217G> T at exon 4 in one patient. One patient was heterozygous for a new c.2302G> T mutation, the second pathogenic mutation was not found.

Discussion and Conclusion: We report the largest cohort of Tunisian patients with NS, including 7 patients presenting the same mutation in favor of a founder effect. Two other patients with the same *SPINK5* founder mutation show phenotypic differences with different levels of LEKTI, absent in one and residual in the other. Our results presented a high clinical and evolutionary heterogeneity between and within Tunisian patients. We hypothesize that the existence of intra and inter-familial phenotypic differences between individuals carrying the same *SPINK5* mutation suggests the interference of other epigenetic and environmental genetic factors in the expression of NS.

x28666 : Mise en place d'une RCP nationale d'Oncologie génétique Pédiatrique (RCPOP) avec le soutien du comité oncovogénétique de la SFCE

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Philippe DENIZEAU (1, 2), Franck BOURDEAUT (3), Nadège CORRADINI (4), Léa GUERRINI-ROUSSEAU (5), SFCE Comité Oncogénétique (5)

1. Génétique Médicale - Oncogénétique, Hôpital Rennes Sud, Rennes, France
2. Génétique Médicale - Oncogénétique, Centre Eugène Marquis, Rennes, France
3. Département de Pédiatrie et de l'adolescent, SIREDO, INSERM U830, Institut Curie, Paris, France
4. Institut d'hémo-oncologie pédiatrique, IHOPE, Centre Léon Bérard, Lyon, France
5. Département de Cancérologie de l'enfant et de l'adolescent, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

Mots clefs : oncovogénétique, cancer pédiatrique, RCP, National

Résumé :

L'oncovogénétique pédiatrique a pour objectif de rechercher une éventuelle cause génétique à la survenue de la tumeur pour l'enfant atteint, mais également d'estimer un risque oncovogénétique pour lui et les autres membres de sa famille afin d'organiser une prévention adaptée des individus atteints. Lorsqu'une variation génétique germinale est mise en évidence chez un proposant, les praticiens peuvent être confrontés à des problématiques de prise en charge chez les enfants lorsqu'aucune recommandation de prise en charge n'est publiée pour la population pédiatrique.

Pour répondre à ces questions, la mise en place d'une RCP nationale a été décidée, nommée « RCP nationale d'Oncologie génétique Pédiatrique (RCPOP) » avec le soutien du comité oncovogénétique de la SFCE. Les objectifs de cette RCP sont : discuter de l'indication de nouvelles analyses chez un enfant atteint de cancer alors qu'il n'a pas été mis en évidence de facteur génétique causal selon les recommandations actuelles de test mais dont l'histoire familiale incite à poursuivre les investigations ; définir les modalités de surveillance du patient ou de ses apparentés en l'absence de recommandations établies au préalable (qu'un facteur génétique ait été mis en évidence ou non) ; discuter des suites à apporter aux investigations génétiques pangénomiques ayant mis en évidence un facteur génétique n'ayant éventuellement pas de lien connu avec la pathologie du patient.

Dans le contexte d'une analyse pangénomique, la RCP fonctionnera en étroite collaboration avec les RCP oncovogénétiques constitutionnelles FMG2025 et celle d'indication thérapeutique des cancers pédiatriques. Il reste à la charge de la RCP FMG2025 de définir l'indication ou non d'une analyse constitutionnelle en génome pour des enfants atteints de cancers dans le cadre de leurs préindications, mais la RCPOP pourra être sollicitée pour avis. En cas d'identification de mutation ayant potentiellement un impact de prise en charge pour un enfant atteint de cancer et/ou sa fratrie, la discussion pourra avoir lieu au sein de cette RCP et ce quelle que soit l'indication initiale.

Quatre praticiens issus de centres de la SFCE auront la charge d'organiser la réunion, aidés par 2 secrétaires. Un quorum a été défini comprenant au minimum 2 généticiens cliniciens, 2 généticiens biologistes dont 1 représentant de la RCP FMG2025 de la plateforme SEQOIA ou AURAGEN, 3 oncologues pédiatres.

Les RCP d'une durée d'une heure se dérouleront le 4ème mercredi de chaque mois, par téléconférence à l'aide d'un outil sécurisé de partage de données de santé. Les dossiers seront discutés pour moitié lorsqu'ils seront issus d'analyses pangénomiques et l'autre moitié concernera des demandes d'avis de praticiens dans le cadre de consultation de génétique. L'inscription des dossiers se fait au moyen d'une fiche à envoyer par mail à l'une des secrétaires, 3 semaines en amont de la date de la RCP. La première réunion de la RCPOP a eu lieu le 22/09/2021.

Pièce jointe : Abstract_RCPOP_ASSISES2022VF.docx

x28667 : Syndrome d'Adams Oliver : illustration de la variabilité clinique intrafamiliale

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Perrine Brunelle (1, 2), Francis Ramond (3), Florence Petit (4, 2), Anne-Sophie Jourdain (1, 2), Sylvie Manouvrier-Hanu (5, 2), Fabienne Escande (1, 2)

1. Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire, Secteur Malformation des membres, Centre de Biologie et Pathologie, CHU de Lille, Lille, France
2. EA7364-RADEME, Université de Lille, Lille, France
3. Service de Génétique Clinique, CHU de Saint Etienne, Saint-Etienne, France
4. Clinique de Génétique Guy Fontaine, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, Lille, France
5. Clinique de Génétique Guy Fontaine, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, LILLE, France

Mots clefs : Syndrome Adams-Oliver, NOTCH1, variabilité clinique

Résumé :

Le syndrome d'Adams-Oliver se caractérise principalement par l'association d'une aplasie du vertex à des anomalies réductionnelles transverses des membres. Un large spectre d'anomalies peut y être associé, en particulier des malformations cardiaques congénitales mais également des anomalies cutanées, cérébrales, ophtalmologiques, ou hépatiques. A ce jour 6 gènes ont été décrits, de transmission autosomique dominante (*ARHGAP31* (MIM# 100300), *DLL4* (MIM# 616589), *NOTCH1* (MIM# 616028), *RBPJ* (MIM# 614814)) ou autosomique récessive (*DOCK6* (MIM# 614219), *EOGT* (MIM# 615297)). La pénétrance est élevée mais incomplète. L'ensemble des cohortes décrites dans la littérature présente un taux élevé d'aplasie du vertex (73% *Hassed et al. 2017, Am J Med Genet*), mais il existe un biais majeur de sélection, puisque l'aplasie du vertex entre dans la définition même du syndrome d'Adams-Oliver et constitue donc un critère d'inclusion (*Dudoignon et al. 2019, Am J Med Genet*). Nous décrivons ici une famille dans laquelle le cas index et son père présentent un syndrome d'Adams Oliver typique et chez qui nous avons mis en évidence par séquençage haut débit d'un panel de 80 gènes impliqués dans les malformations des membres un variant pathogène dans le gène *NOTCH1* : c.4586+1G > A. L'étude de la ségrégation familiale a permis de mettre en évidence ce variant chez une tante paternelle, présentant une forme atypique du syndrome d'Adams Oliver. En effet, son phénotype se limitait à une discrète brachytéléphalangie des orteils et une CIV, sans anomalie du vertex. Cette présentation permet de souligner la possible variabilité intrafamiliale du syndrome d'Adams-Oliver, pouvant se manifester sans anomalie du vertex. Elle démontre l'intérêt de réaliser une analyse de ces 6 gènes devant des anomalies transverses des extrémités, même d'apparence isolée. Nous profitons ainsi de ce poster pour lancer un appel à collaboration : nous cherchons à recruter tout patient volontaire avec un diagnostic de syndrome d'Adams Oliver confirmé moléculairement et de leurs apparentés, afin de préciser au mieux la variabilité phénotypique de ce syndrome.

Pièce jointe : Abstract AO Assises_FR_V3.docx

x28668 : Obtention d'une matrice extracellulaire décellularisée *in vitro* : comparaison de deux méthodes de décellularisation.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nooshin OMAR (1), Gaëlle Salaun (2), Sophie BESSE (3), Eleonore Eymard-Pierre (2), Céline Pebrel-Richard (4), Carole Goumy (2), Philippe Vago (2), Laetitia Gouas (2)

1. , Université Clermont AUvergne, Clermont-Ferrand, France
2. Cytogénétique Médicale, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, France
3. UMR 1240 Inserm/UCA IMoST, Université Clermont AUvergne, Clermont-Ferrand, France
4. Cytogénétique Médicale, CHU Estaing, clermont-Ferrand, France

Mots clefs : Matrice extracellulaire, fibroblastes, décellularisation, sphéroïde, tumeur mammaire

Résumé :

Objectif : Le cancer du sein est l'un des cancers solides les plus fréquents. Identifier des traitements et mieux comprendre la biologie de ces tumeurs sont des enjeux majeurs pour la prise en charge des patientes. Les études précliniques permettant l'identification de molécules thérapeutiques sont traditionnellement fondées sur des expériences *in vitro* de cytotoxicité à partir de modèles de culture cellulaire en monocouche. Malheureusement ces modèles présentent l'inconvénient de ne pas reproduire en 3D le microenvironnement tumoral et ils échouent ainsi à refléter la véritable réponse des cellules tumorale au sein de leur tissu d'origine.

Les progrès récents dans l'obtention de matrice extracellulaire décellularisée (MECd) ouvrent de nouvelles voies pour l'ingénierie de modèles cellulaire 3D de tumeurs. La MECd peut être obtenue *in vitro* à partir d'une culture longue de fibroblastes suivie d'une décellularisation qui consiste à lyser les fibroblastes tout en conservant l'intégrité de la MEC sous-jacente. Néanmoins, cette méthode nécessite une standardisation des procédures de préparation de la MECd (sécrétion, décellularisation, etc.) à partir de fibroblastes humains. Dans ce travail, nous avons comparé une méthode de décellularisation fibroblastique physique par cycles de congélations/décongélations ou chimique par détergent/base (Triton X-100/ammoniaque).

Matériels et Méthodes : Des fibroblastes de dermes (NHDF) ont été cultivés (50000 cellules/mL) 24h ou 7 jours. Congélation/décongélation : après rinçage, les cellules ont été recouvertes de PBS puis placées à -80°C pendant 30 minutes, puis à 37°C pendant 10 minutes, et ce 3 ou 5 fois. Détergent/base : les NHDF ont été traités par du Triton X-100 à 2% pendant 30 minutes puis par de l'ammoniaque (NH₄OH) à 0,05N pendant 20 minutes. Pour les deux méthodes, les cellules restantes ont été traitées par de l'ADNase pendant 10 minutes puis ont été trypsinées. L'efficacité de la lyse a été évaluée par dosage de l'ADN génomique (NanoDrop) et par étude de la mortalité cellulaire (CMF).

Résultats : Les résultats montrent que la méthode chimique présente une meilleure efficacité de décellularisation par rapport à la méthode physique en terme de matériel génomique subsistant après la lyse des NHDF de 24h mais qu'elle est meilleure par la méthode physique pour les NHDF de 7 jours. Concernant le pourcentage de cellules mortes après la lyse, la méthode chimique semble montrer une meilleure efficacité.

Discussion : Nos résultats sont globalement en cohérence avec ceux obtenus par Fernández-Pérez et Ahearne (2019). Outre l'impact des protocoles sur la lyse des fibroblastes, leur efficacité en terme de préservation de l'intégrité de la MECd sécrétée sera également évaluée.

x28671 : Ichtyose récessive liée à l'X : Nouvelle délétion du gène STS chez 3 familles non apparentées

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Hamza CHOUK (1, 2), Sarra SAAD (3, 4), Rima GAMMOUDI (3, 4), Haïfa EL MABROUK (1, 2), Lobna BOUSSOFARA (3, 4), Amina AOUNALLAH (3, 4), Najet GHARIANI (3, 4), Colandane BELAJOUZA (3, 4), Ali SAAD (1, 4), Mohamed DENGUEZLI (3, 4), Dorra H'MIDA (1, 4)

1. Département de Cytogénétiques, Génétique Moléculaire et Biologie de la reproduction humaines, CHU Farhat HACHED, Sousse, Tunisie
2. Institut supérieur de Biotechnologie, Université de Monastir, Monastir, Tunisie
3. Service de Dermatologie, CHU Farhat HACHED, Sousse, Tunisie
4. Faculté de médecine, Université de Sousse, Sousse, Tunisie

Mots clefs : Ichtyose récessive liée à l'X, gène STS, bébé collodion, Mutation fondatrice

Résumé :

Introduction : L'ichtyose récessive liée à l'X (XLI) est une génodermatose causée par un déficit de l'enzyme stéroïde sulfatase codé par le gène *STS* provoquant une hyperkératose rétentionnelle. Le gène *STS* (OMIM # 300747) situé en Xp22.31, code pour une protéine membranaire à passages multiples localisée au niveau du réticulum endoplasmique. Notre travail vise à étudier les caractéristiques cliniques et génétiques de 8 patients atteints de XLI.

Matériel et Méthodes : Nous avons colligé 8 patients, atteints d'une ichtyose récessive liée à l'X, tous de sexe masculin, issus de trois familles Tunisiennes non apparentées originaire du centre Tunisien précisément de Sousse, Monastir et Kairouan, qui ont été référés au laboratoire de Cytogénétique, Génétique Moléculaire et Biologie de la Reproduction Humaines en vue d'une confirmation génétique de leur diagnostic par séquençage direct de type Sanger.

Résultats : Le phénotype clinique des 8 patients consistait en un bébé collodion à la naissance qui a évolué vers une ichtyose à squames sombres, sales, polygonales et épaisses dont la distribution était généralisée mais plus prononcée au niveau des membres supérieurs et inférieurs. Tous nos patients présentaient également une atteinte du cuir chevelu et du visage, sans kératodermie palmoplantaire. Aucune manifestation extra-cutanée n'a été trouvée, en l'occurrence neurologique. Le séquençage du gène *STS* chez nos 8 patients, a révélé la présence de la même mutation. Il s'agit d'une nouvelle mutation à type de délétion de 13 bases conduisant à un codon stop prématuré (c.353_365del : p.F118X) au niveau de l'exon 4 du gène *STS*. Le génotypage de 6 marqueurs microsatellites flanquant le gène *STS* n'a pas montré d'haplotype commun entre les 3 familles.

Discussion : La présentation clinique et la distribution des squames étaient identiques chez les 8 patients, tous de sexe masculin. L'ILX serait lié dans plus de 90% des cas à une délétion de tout le gène *STS*. Nous rapportons dans notre étude une nouvelle mutation commune à 8 patients appartenant à 3 familles Tunisiennes non apparentées. L'analyse de l'haplotype n'a montré aucune homologie au niveau des haplotypes.

x28672 : La levure *Saccharomyces cerevisiae* utilisée comme outil et modèle dans la pathologie du BPAN

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Jean-Paul Lasserre (1), Isabelle Coupry (1), Patricia Fergelot (1), Cyril Goizet (1), Christelle Durand (1)

1. INSERM U1211 - MRGM, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

Mots clefs : pathologie humaine, Gene WDR45, protéine WIPI4, protéine ATG18, mitochondrie, repositionnement thérapeutique de médicaments, autophagie/mitophagie

Résumé :

Ce projet porte sur la pathologie NBIA5. Cette maladie humaine est une maladie rare due à des mutations dans un gène appelé *WDR45*. Ce gène code pour une protéine impliquée dans le processus d'autophagie, un système de nettoyage de l'intérieur de la cellule. Les mécanismes liés à cette pathologie ne sont pas encore connus précisément. De plus, peut-être à cause de cette méconnaissance, il n'y a toujours pas de traitement spécifique. La situation scientifique est même plus critique car, pour certaines mutations (appelés variants), nous ne savons pas si elles sont réellement responsables de la pathologie. Pour répondre à ces questions, il est, aujourd'hui, urgent de développer de nouveaux modèles. La levure *Saccharomyces cerevisiae* représente un modèle alternatif intéressant pour répondre à ces différents défis. En effet, cet organisme unicellulaire possède un gène homologue au gène humain *WDR45*. Ce gène se nomme ATG18. Les trois objectifs principaux de ce projet sont donc : (i) utiliser la levure comme modèle simplifié pour disséquer les mécanismes moléculaires affectés lors de l'absence de la protéine Atg18p, notamment dans l'autophagie/mitophagie et les conséquences sur la respiration cellulaire au niveau de la mitochondrie, (ii) Ce modèle levure peut aussi être utilisé pour se prononcer sur l'agressivité des différentes mutations trouvées chez les patients, (iii) enfin, la levure est un bon modèle pour identifier des molécules ayant un effet positif sur la maladie. En effet, l'absence de la protéine Atg18p entraîne un retard dans la croissance du mutant par rapport à une cellule normale. Les différentes 21 molécules des bibliothèques de médicaments essayées puis sélectionnées sur la base de leur capacité à redonner une croissance normale aux cellules déficientes en protéine Atg18p sont en cours d'analyse. L'un des objectifs principaux est donc d'aider à la recherche de composés chimiques ayant un potentiel thérapeutique contre NBIA5. Ces composés chimiques ayant déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM), notre démarche s'inscrit dans une stratégie de repositionnement thérapeutique. Les médicaments actifs trouvés seront validés sur des cellules de patients.

x28673 : Application du RNA-seq en diagnostic de routine dans un laboratoire de génétique moléculaire

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Julien BURATTI (1), Elodie LEJEUNE (1), Julie BOGOIN (1), Christel DEPIENNE (2), Boris KEREN (1, 3), Thomas COURTIN (1, 4)

1. Département de Génétique, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

2. Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen, Essen, Allemagne

3. Laboratoire de Biologie Médicale Multi-Site (LBMMS), SeqOIA, Paris, France

4. Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Institut du Cerveau-Paris Brain Institute-ICM, Paris, France

Mots clefs : RNA-seq, transcriptomique, diagnostic moléculaire, transcrits aberrants, expression différentielle

Résumé :

L'étude du transcriptome en recherche a permis de considérables avancées sur la compréhension et l'identification de facteurs génétiques impliqués en pathologie humaine. Cela permet, entre autres, la détection de transcrits aberrants et la mise en évidence d'anomalie de régulation de la transcription grâce aux analyses d'expression différentielle. Cette technique reste cependant peu utilisée en laboratoire de diagnostic médical. Notre objectif est donc d'évaluer l'applicabilité de cette technique en routine de laboratoire en complément du séquençage d'exome et de génome.

Nous avons effectué le séquençage du transcriptome d'une série de patients atteints de déficience intellectuelle pour lesquels ont été identifiés des variants introniques dont les prédictions *in silico* étaient incertaines.

Les ARNs sont extraits de sang (PAXgene®) et de fibroblastes. Le kit d'extraction utilisé est Maxwell® RSC simplyRNA Tissue Kit. 2 kits de construction de banque ont été testés : Illumina Stranded mRNA Prep et KAPA RNA HyperPrep Kit de Roche. Le séquençage a été effectué sur NextSeq 500. Les séquences brutes issues du séquenceur sont nettoyées puis alignées (STAR) ou pseudo-alignées (kallisto) sur un génome ou transcriptome de référence. Un contrôle qualité est réalisé avant et après alignement (FastQC, RNASeQC). Deux types d'analyses sont alors possibles: 1) recherche de transcrits aberrants par analyse graphique (IGV) ou détection à l'aveugle (DASPER, FRASER). 2) analyse d'expression différentielle des niveaux d'expression de gènes/transcrits des patients VS contrôles (DESeq2, Sleuth) après exclusion des échantillons "outliers" (ACP, OUTRIDER).

41 échantillons ont été séquencés, dont 32 étaient issus de tissu sanguin et 9 issus de biopsie cutanée. 22 échantillons ont été analysés par étude transcriptomique en complément du séquençage d'exome/génome pour identification de transcrit aberrant. L'anomalie a été caractérisée dans 83% (19/22) des cas. Différents types d'anomalies ont été mis en évidence (rétention d'intron, saut d'exon, site cryptique d'épissage...), confirmés par RT-PCR. Sur le plan des analyses en expression différentielle nous étudions plusieurs gènes candidats (un projet local et deux collaborations). Des analyses préliminaires des profils d'expression géniques globaux pour l'une des collaborations (3 patients 3 témoins) confirment que les patients et contrôles forment deux clusters distincts. La suite de l'analyse permettra de confirmer si le gène candidat est différentiellement exprimé entre ces deux clusters.

Nous avons pu mettre en évidence la faisabilité technique et bioinformatique du séquençage de transcriptome en laboratoire médical pour le diagnostic de routine. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives avec en particulier la possibilité de détection *de novo* et un retour *a posteriori* vers les données de séquençage d'exome/génome. Des efforts sont encore à fournir mais les résultats sont déjà encourageants.

x28675 : Mesure de la taille des télomères avec le kit « QuantiGene Plex DNA » sur instrument Luminex

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ibrahima BA (1, 2), Patrick Revy (3), Raphael Borie (4, 2), Bruno Crestani (5, 2), Catherine Boileau (6), CAROLINE KANNENGIESSER (7, 2)

1. génétique, hôpital Bichat, PARIS, France
2. U1152, INSERM, PARIS, France
3. U1163, Imagine, PARIS, France
4. Pneumologie, Hôpital Bichat, Paris, France
5. Pneumologie, Hôpital Bichat, paris, France
6. génétique, hôpital Bichat, Paris, France
7. génétique, Hôpital Bichat, PARIS, France

Mots clefs : taille des télomères ; QuantiGene Plex DNA; Luminex

Résumé :

La taille des télomères est un marqueur chromosomique reflétant l' « horloge biologique » : elle raccourcit progressivement au cours des divisions cellulaires et cette diminution est associée au vieillissement.

Les téloméropathies, ou syndromes des télomères courts, sont un ensemble de pathologies survenant suite à un défaut constitutionnel de la voie des télomères associé à une diminution de la taille des télomères comparativement à une population contrôle (Alder et al. 2018).

En pratique clinique, la technique de référence pour la mesure de la taille des télomères est le Flow-FISH qui permet la mesure sur la fraction leucocytaire circulante sur cellules vivantes. Certains privilégient la PCR quantitative sur ADN plus facile à mettre en œuvre sur un grand nombre d'échantillons, mais moins robuste. Enfin, le Southern-Blot du fait de la complexité technique est plutôt réalisé dans un contexte recherche. Nous recherchons une technique de mesure de la taille des télomères, réalisable à partir d'ADN extraits à partir de sang (matériel disponible au laboratoire), et avec un équipement maîtrisable avec notre expertise de biologie moléculaire. Nous nous sommes intéressés à la technologie « QuantiGene Plex DNA » pour déterminer la longueur des télomères (Thermo Fisher Scientific). Cette technique permet de quantifier des molécules d'ADN spécifiques (CNV) sur de l'ADN génomique : un motif télomérique de 42 pb, soit 8 répétitions télomériques TTAGGG, est capturé par des billes fluorescentes lors d'une phase d'hybridation. Le signal de détection est ensuite amplifié suivi d'une phase de détection du signal par lecture sur un fluorocytomètre adapté, le Luminex®. L'intensité de fluorescence obtenue est proportionnelle à la quantité d'ADN cible capturé par les billes. Les résultats obtenus s'expriment en ratio du motif télomérique rapporté au gène *ALK*. Les avantages de cette technique sont multiples : analyse à partir d'ADN extrait et faible quantité d'ADN nécessaire (100 ng/puit en duplicat), pas de phase d'amplification de l'ADN cible limitant ainsi la variabilité. La comparaison de cette technique avec le Flow-FISH montre des résultats corrélés dans l'ensemble de la gamme des valeurs étudiées (coefficient r à 0.83). Cette technologie permettant de mesurer la taille des télomères à partir d'ADN extrait est prometteuse dans le but de mieux caractériser le défaut chez les patients suspects de téloméropathie et complémentaire du diagnostic moléculaire déjà réalisé dans notre laboratoire. A contrario du Flow FISH, cette technique ne nécessite pas de cellules fraîches et d'expertise hématologique spécifique et pourrait s'intégrer dans notre stratégie moléculaire de façon prospective mais aussi rétrospective.

x28677 : Apport de l'impression 3D à l'identitovigilance dans un laboratoire de génétique.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nicolas CHATRON (1), Carole GOUJON (2), Hélène GUILBERT (2), Audrey LABALME (1), Marie LUINO (2), Marianne TILL (1), Damien SANLAVILLE (1), Gaetan LESCA (2), Peggy LEPLAT-BONNEVIALLE (3)

1. Service de génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
2. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
3. Plateforme CoLab'3D, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : Identitovigilance, Impression 3D, qualité

Résumé :

L'identitovigilance est un pilier de la sécurité des soins. Au laboratoire, où de nombreux prélèvements peuvent être traités simultanément via des processus manuels complexes le risque est connu. Le séquençage massif en parallèle fait partie de ces technologies où un grand nombre d'échantillons bénéficient d'un même test fait de nombreuses étapes. Aujourd'hui, diverses stratégies existent pour garantir l'exactitude d'un résultat NGS. La plupart d'entre elles consiste à améliorer la détectabilité d'une inversion d'échantillons ou d'une contamination inter-échantillons. Il peut s'agir d'une simple vérification de concordance de sexe/ groupe sanguin, de l'ajout d'une seconde technique (puce de génotypage, PCR allele-spécifique (SNPXplex)) voire d'une confirmation d'un variant d'intérêt par une autre technique sur un second échantillon.

En amont, pour réduire l'incidence de ces erreurs, en plus de l'organisation des postes de travail et de l'habilitation des techniciens de laboratoire, l'automatisation de certaines étapes techniques est un élément clé. Cependant certaines étapes peuvent rester difficiles à automatiser et nécessiter beaucoup de manipulations à risque. Dans notre laboratoire les étapes de dilution/fragmentation mécanique en amont de l'indexage par code-barres ADN de notre technique NGS paraissent particulièrement sensible.

Au cours de la pandémie de COVID-19 face au besoin urgent d'équipements de protection individuelle, le CHU de Lyon et l'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon via sa fondation ont fait naître une plateforme d'impression 3D intra-hospitalière : CoLab'3D. Une fois les besoins urgents couverts, la plateforme s'est ouverte à d'autres projets : *design* à façon, pièces détachées, modèles anatomiques...

Dans ce cadre nous avons travaillé à un portoir sur mesure permettant de réduire le risque des manipulations lors de l'étape de fragmentation mécanique des échantillons. Le portoir se compose de 12 rangées de 4 positions pour le tube d'ADN initial, les deux dilutions en cascade puis une position spécifique pour le tube Covaris®. Il est muni d'un couvercle et d'encoches permettant de connecter plusieurs portoirs entre eux facilitant les déplacements dans le laboratoire. Utilisé depuis 6 mois dans le laboratoire, le portoir est particulièrement adapté en cas de fragmentation sur un sonicateur monocanal (exemple : Covaris® M220). Aucune inversion n'a eu lieu et un gain de temps a pu être observé.

La flexibilité et les coûts d'impression 3D ont permis un processus itératif de design permettant d'aboutir rapidement à un produit finalisé et fonctionnel. Si d'autres équipes sont intéressées par le produit, CoLab'3D peut, dans ce cadre d'un partenariat mettre à disposition les fichiers de *design* STL. N'hésitez pas à nous contacter. Un robot pipeteur à façon et d'autres projets sont en cours et sont des héritages « positifs » de la pandémie.

Pièce jointe : Assises_3D_abstract_vdef.docx

x28678 : Identification de phénocopies dans les téloméropathies

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Ibrahima BA (1, 2), Elodie Lainey (3), Christelle Ménard (4), Claire Oudin (4), Sylvie Alglave (5), Malika Chelbi (1), Emmanuelle OLLIVIER (6), Fabrizio CENCI (7), Raphael Borie (8, 2), Bruno Crestani (9, 2), Catherine Boileau (4), CAROLINE KANNENGIESSER (7, 2)

1. génétique, hôpital Bichat, PARIS, France
2. U1152, INSERM, PARIS, France
3. hématologie biologie, hôpital Robert Debré, paris, France
4. génétique, hôpital Bichat, Paris, France
5. génétique, Hôpital Bichat, Paris, France
6. plateforme de bioinformatique, Imagine, Paris, France
7. génétique, Hôpital Bichat, PARIS, France
8. Pneumologie, Hôpital Bichat, Paris, France
9. Pneumologie, Hôpital Bichat, paris, France

Mots clefs : phénocopies ; téloméropathies ; télomères courts

Résumé :

Classiquement en génétique mendélienne, la transmission d'un génotype « à risque » à la descendance se traduit par un spectre phénotypique défini chez les individus porteurs ; de même, l'absence de transmission dudit génotype « à risque » à la descendance permet de considérer l'individu sain en regard de l'anomalie rapportée. Le terme de phénocopie s'applique dans le cas où un individu non porteur du génotype « à risque » exprime le phénotype.

Les téloméropathies, ou syndrome des télomères courts, sont un ensemble de pathologies ayant en commun un défaut constitutionnel de la voie des télomères. La majorité des patients atteints de ce syndrome présente une taille des télomères raccourcie par rapport à une population contrôle.

Dans le cas des téloméropathies, la transmission intergénérationnelle du marqueur épigénétique, la longueur des télomères, peut s'expliquer ainsi : la majorité des anomalies génomiques de la voie des télomères conduit à une diminution de la taille des télomères ; Les gamètes présentent des télomères raccourcis ; Ainsi, il a été observé par plusieurs équipes dont la notre que la taille des télomères se transmet indépendamment de la variation constitutionnelle des gènes de la voie des télomères.

Il existe quelques rares descriptions de phénocopies dans les téloméropathies : un adulte avec atteinte pulmonaire (Alder, Plos One 2011) ou des enfants avec phénotype partiel de dyskératose congénitale (Collopy, Blood, 2015).

Nous avons pu observer sur notre large cohorte de familles porteuses de mutation d'un gène de la voie des télomères 17 familles avec au moins un membre suspect de phénocopie de présentation pulmonaire.

Dans les familles de téloméropathies, la survenue des phénocopies peut s'expliquer au moins -par l'hérédité épigénétique de la taille des télomères avec dans tous les cas la démonstration d'un parent porteur obligatoire du variant pathogène et/ou -par un environnement défavorable, l'interaction gène-environnement étant forte dans ces maladies. Dans quelques familles, l'oligogénisme permet aussi d'expliquer certaines phénocopies.

Il est important de décrire précisément ces phénocopies afin d' intégrer cette réalité dans le conseil génétique pour les familles.

x28679 : Les mutations homozygote d'ERLIN1 sont à l'origine d'un retard global de développement associé à un syndrome pyramidal de début précoce

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Guillaume Cogan (1), Cecile Freihuber (2), Delphine Heron (3), Boris Keren (4), Julien Buratti (4), Cyril Mignot (3)

1. Uf de génétique clinique, Groupement Hospitalier - Pitié Salpêtrière, PARIS, France
2. Service de neuropédiatrie - Pathologie du développement, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France
3. Uf de génétique clinique, Groupement Hospitalier - Pitié Salpêtrière, Paris, France
4. Uf de génétique moléculaire, Groupement Hospitalier - Pitié Salpêtrière, Paris, France

Mots clefs : ERLIN1, épissage, retard global de développement, déficience intellectuelle, paraparésie spastique

Résumé :

Le gène *ERLIN1* (Endoplasmic Reticulum lipid raft associated protein 1) code pour une protéine ERLIN1 membranaire du réticulum endoplasmique formant un complexe avec ERLIN2 impliqué dans le contrôle de la dégradation protéique associée au réticulum endoplasmique. Ce complexe permet la dégradation par le protéasome des protéines malformées situées dans la lumière du réticulum endoplasmique. Seulement trois variants pathogènes homozygotes de *ERLIN1* ont été rapportés chez 4 familles : 1) 6 patients de 3 familles avec une paraparésie spastique héréditaire pure débutant dans l'enfance (p.Arg255*, p.Gly50Val), 2) chez 5 patients d'une famille avec une sclérose latérale amyotrophique (p.Val94Ala). Nous rapportons une nouvelle patiente.

La patiente est la quatrième d'une fratrie de 4 issue d'un couple apparenté sans antécédent. La grossesse a été marquée par un petit poids pour l'âge gestationnel et l'accouchement s'est fait à terme avec un retard de croissance expliqué par une insuffisance placentaire. Les premières semaines de vie ont été marquées par des difficultés pour têter et les deux premières années par un retard du développement suscitant l'inquiétude des parents. La patiente a acquis la marche à 2 ans et se plaignait de douleurs dans les membres inférieurs après quelques minutes de marche à 5 ans. Elle avait un retard global dans ses apprentissages, scolarisée en ULIS. L'examen clinique à cet âge on retrouvait un syndrome pyramidal net aux membres inférieurs et un surpoids (+4 DS) lié à une polyphagie. Le caractère progressif du la gêne motrice n'était pas évident à cet âge-ci. A l'âge de 6 ans apparaissent des phénomènes paroxystiques ; des anomalies à l'EEG ont transitoirement fait suspecter une épilepsie. A l'âge de 8 ans, la marche s'est dégradée, la patiente utilisait un fauteuil roulant pour ses déplacements extérieurs. Elle fréquentait un IME du fait de sa déficience intellectuelle.

L'analyse d'exome en trio a révélé la présence d'une délétion intronique homozygote de 4 paires de bases dans *ERLIN1* NM_006459.3 : c.430+3_430+6del, p.? proche du site donneur d'épissage de l'exon 6, prédite pour altérer l'épissage par un saut de l'exon 6 selon les logiciels de prédiction d'épissage. Les transcrits fibroblastiques de *ERLIN1* n'ont pas pu être amplifiés.

Nous décrivons la première enfant présentant une déficience intellectuelle associée à une paraparésies spastique progressive due à une mutation homozygote dans le gène *ERLIN1*. La déficience intellectuelle de la patiente et les anomalies EEG pourraient être liée à un autre variant non identifié à l'exome ou alors relever d'une atteinte plus diffuse de l'encéphale due au variant *ERLIN1* qui serait spécifique des formes sévères et précoces de la maladie. La description d'autres patients est nécessaire pour trancher la question.

Pièce jointe : Abstract assises ERLIN1_Guillaume_Cogan.docx

x28680 : Etude moléculaire de l'influence du polymorphisme délétionnel du *GSTT1* sur les maladies mitochondriales

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Raouia GHORBEL (1, 2), Rania GHORBEL (1), Chahnez Triki (3), Mongia Hachicha (4), Leila Ammar-Keskes (1), Faiza Fakhfakh (5)

1. Laboratoire de génétique moléculaire humaine, Faculté de médecine de Sfax, Sfax, Tunisie
2. Service d'Endocrinologie-Diabétologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisia, Sfax, Tunisie
3. Service de Neuropédiatrie , CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisia , Sfax, Tunisie
4. Service de Pédiatrie , CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisia , Sfax, Tunisie
5. Laboratoire de Génétique Moléculaire et Fonctionnelle, Faculté des Sciences de Sfax, Tunisia, Sfax, Tunisie

Mots clefs : Maladies mitochondriales, Glutathion S-transférase T1, polymorphisme, délétion, *GSTT1*

Résumé :

Les mitochondries jouent un rôle vital pour fournir la cellule de l'énergie métabolique sous forme d'adénosine triphosphate par la phosphorylation oxydative. Ainsi, elles constituent la principale source des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui peuvent causer des dommages oxydatifs des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. En effet, les sous-unités de ces complexes affectées entraînent la diminution de la production d'ATP et l'augmentation de la formation des ROS générant ainsi un déficit de la phosphorylation oxydative et par conséquent un dysfonctionnement du métabolisme énergétique mitochondrial.

Ainsi, dans le but d'évaluer l'effet du polymorphisme de délétion du gène *GSTT1* sur la susceptibilité des maladies mitochondriales dans la population Tunisienne, nous avons mené une étude cas-témoins du polymorphisme de délétion génétique de *GSTT1* sur 109 patients atteints de maladie mitochondriale et 154 témoins moyennant la PCR multiplex suivie par des analyses statistiques.

L'évaluation de la distribution génotypique du polymorphisme de *GSTT1* a montré que la prévalence du génotype *GSTT1* nul est de l'ordre 30,27% chez les patients atteints de maladies mitochondriales et de l'ordre 27,87% chez les contrôles. Ainsi, nous avons noté une similitude dans les prévalences des génotypes du polymorphisme *GSTT1* nul/présent qui ne révèlent pas une différence significative entre le groupe des patients atteints de maladies mitochondriales et le groupe des témoins. De ce fait, l'analyse statistique a montré l'absence d'une association significative entre le polymorphisme de *GSTT1* et les maladies mitochondriales dans notre échantillon de la population étudié avec une valeur de $p=0,678$.

En conclusion, notre étude suggère que le polymorphisme *GSTT1* n'influence pas le développement maladies mitochondriales dans la population Tunisienne.

Pièce jointe : Résumé_Raouia Ghorbel_Assises Génétiques11.docx

x28681 : Prédispositions génétiques en oncohématologie : la mise en place d'une filière hémato-génétique à travers l'exemple de DDX41

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Léa Veyrune (1), Benjamin Ganne (1), Marie-Mathilde Auboiroux (2), Alexandre Perani (1), Catherine Yardin (1), Sylvie Bourthoumieu (1), Benjamin Dauriat (1), Nathalie Gachard (3)

1. Cytogénétique et Génétique médicale, CHU Limoges, Limoges, France
2. Service d'Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU Dupuytren 1, CHU Limoges, Limoges, France
3. Laboratoire d'Hématologie, Centre de Biologie et de Recherche en Santé, CHU Limoges, Limoges, France

Mots clefs : DDX41, Hémato-génétique, Prédisposition génétique, Diagnostic Pré symptomatique

Résumé :

DDX41 est le plus fréquent facteur de prédisposition aux syndromes myélodysplasiques (SMD) et aux leucémies aiguës myéloïdes (LAM) des patients de plus de 50 ans. Les variants *DDX41* sont davantage associés aux SMD/LAM de haut risque, expliquant la place prépondérante de la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans la prise en charge de ces patients. Dans ce contexte, il a déjà été constaté chez des patients receveurs d'une greffe intrafamiliale la survenue de nouvelles hémopathies myéloïdes sur cellules du donneur, au sein de familles se révélant mutées *DDX41*, en raison de la présence de la mutation chez le donneur. Nous avons donc cherché à évaluer l'intérêt et la faisabilité du dépistage familial de ce gène en situation pré-thérapeutique.

Notre cohorte a regroupé tous les patients porteurs d'une mutation *DDX41* identifiée sur panel somatique de 2016 à 2021 par le laboratoire d'hématologie du CHU de Limoges. Les patients ou à défaut leurs familles se sont vu proposer une consultation de génétique, pour confirmer le caractère constitutionnel du variant et si nécessaire effectuer un dépistage pré-symptomatique (DPS) des apparentés potentiellement donneurs de cellules souches.

Nous avons identifié 27 cas index au sein de 22 familles différentes. La médiane d'âge des cas index au diagnostic était de 63,5 ans avec 74% de SMD et 26% de LAM. Sur les 4 greffes intrafamiliales avec donneurs mutés identifiées rétrospectivement, tous les receveurs ont rechuté ou sont décédés des suites de la greffe.

La mise en place de notre filière d'hémo-génétique a permis d'identifier des spécificités propres à l'hématologie. Tout d'abord, la confirmation chez le cas index du caractère constitutionnel de la mutation révélée par le panel somatique nécessite le prélèvement de tissus non-hématopoïétiques (salive, peau, cheveux), d'interprétation parfois difficile. De plus, le DPS des apparentés potentiellement donneurs doit être effectué dans un délai rapide pour permettre de guider les hématologues dans la sélection du donneur, sans pour autant négliger l'aspect personnel de cette démarche. Pour ce faire, le DPS était encadré par les psychologues du service d'hématologie, permettant un meilleur suivi entre les deux unités.

En conclusion, la constitution d'une filière d'hémo-génétique semble nécessaire afin de sélectionner en délai rapide au sein des familles mutées *DDX41* un donneur non-porteur de la mutation, et ainsi éliminer le fort risque de rechute lié à cette prédisposition. Ce travail a soulevé des problématiques spécifiques, comme le choix du tissu non hématopoïétique le plus adapté chez le cas index, ainsi que la surveillance à proposer aux apparentés mutés, voire l'intérêt du dépistage des apparentés hors contexte de greffe.

Pour répondre à cette dernière question, une meilleure compréhension de la pénétrance des mutations *DDX41* est nécessaire, et fait actuellement l'objet d'un appel national à collaboration auprès des services de génétique.

x28687 : Cutevariant: un logiciel multiplateforme pour l'analyse et l'interprétation des variants

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Sacha Schutz (1), Charles Monod-broca (1), Lucas Bourneuf (2), Pierre Marijon (3), Tristan Montier (1)

1. Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, Brest, France, Univ Brest, Inserm, EFS, UMR 1078, GGB, Brest, France, Brest, France

2. Univ Rennes, Inria, CNRS, IRISA - UMR 6074, F-35000 Rennes, Univ Rennes, Inria, CNRS, IRISA - UMR 6074, F-35000 Rennes, Rennes, France

3. Ins1Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Dusseldorf, Nordrhein-Westfalen, DE , Ins1Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Dusseldorf, Nordrhein-Westfalen, DE , Dusseldorf, Allemagne

Mots clefs : NGS, exome,panel, bioinformatique, logiciel, interprétation de variations

Résumé :

Les technologies de séquençage haut débit permettent aujourd'hui d'identifier des mutations génétiques en séquençant des génomes, des exomes ou des panels de gènes. Ces variations sont le plus souvent délivrées sous le format standard VCF (Variant Calling Format) et sont le point final de l'analyse bioinformatique réalisée depuis les fichiers bruts du séquenceur. Pour interpréter ces variations, plusieurs solutions commerciales existent, comme Seqone ou Sirius (Integrage), qui prennent en charge toutes les analyses bioinformatiques sur des serveurs distants et proposent aux biologistes une interface d'interprétation. Cependant certains laboratoires préfèrent utiliser des solutions bioinformatiques sous licence libre afin d'avoir un contrôle plus fin sur les analyses tout en conservant leurs données localement. Très peu de solutions libres existent avec une interface graphique pour aider à l'interprétation des variations génétiques. Les outils en ligne de commande, comme SnpSift ou Gemini sont très puissants, mais sans interface graphique. Ils sont donc difficiles à utiliser pour un public non initié. D'autres solutions récentes avec une interface graphique sont le plus souvent construites sur une architecture client/serveur comme VarFish et SeqR. Cependant ces architectures client/serveur nécessitent une infrastructure informatique et des opérateurs dédiés pour l'installation et la maintenance pouvant limiter leurs usages.

Pour répondre à cette problématique, nous avons développé cutevariant, un logiciel multiplateforme d'interprétation de variant pouvant s'installer facilement sur n'importe quel poste informatique. Ce logiciel est écrit en Python/Qt sous licence libre, et son architecture basée sur des plugins permet l'ajout par la communauté de nouvelles fonctionnalités, telles que l'intégration d'IGV ou d'autres fonctionnalités d'analyses.

Cutevariant fonctionne en construisant une base de données SQLite locale à partir d'un fichier VCF annoté. Cette base peut alors être interrogée par un langage dédié que nous avons appelé VQL . Ces requêtes peuvent être écrites manuellement ou construites directement depuis les différents plugins composant l'interface graphique.

Cutevariant tire ainsi les avantages des interfaces graphiques et de la ligne de commande. Il est plus générique, ne se limitant pas à l'humain, et permet de faire des requêtes plus précises que les autres solutions existantes. Nous avons par exemple réussi à reproduire l'analyse donnée en exemple par SnpSift, d'un VCF décrivant une famille de 16 individus dont 3 étaient atteints de mucoviscidose. Cette analyse n'a pas pu être réalisée avec les autres solutions qui se limitent souvent à des analyses en trio.

Cutevariant est disponible en téléchargement à l'adresse suivante :
<http://cutevariant.labsquare.org>

Pièce jointe : abstract assies.docx

x28688 : Association de deux pathologies autosomiques récessives révélée par séquençage de l'exome entier chez une patiente consanguine

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Walid Ben Yedder (1), Houweyda Jilani (1), Imen Rejeb (1), Syrine Hizem (1), Molka Sebai (1), Yasmina Elaribi (1), Sana Karoui (1), Fethi Mellouli (2), Lamia Ben Jemaa (1)

1. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
2. Laboratoire d'immuno-hématologie pédiatriques, Centre national de greffe de moelle osseuse, Tunis, Tunisie

Résumé :

La consanguinité est définie en génétique clinique par l'union entre deux apparentés dont le coefficient de consanguinité F est supérieur ou égal à 0,0156. La Tunisie, comme plusieurs autres pays d'Afrique du Nord, du Moyen-Orient ou d'Asie du Sud présentent un taux élevé d'unions entre apparentés. Cette endogamie est responsable de la présence dans de telles régions d'une forte hétérozygotie chez les descendants consanguins en comparaison à la population générale. Elle est corrélée au haut taux d'incidence des pathologies de transmission autosomique récessive. Dans ce travail, nous rapportons l'observation d'une patiente libyenne consanguine qui présente l'association de deux syndromes autosomiques récessifs : le déficit d'adhésion leucocytaire de type III (LADIII) et le syndrome de Cohen, de découverte fortuite.

Le cas index était de sexe féminin et était âgé de 3 mois. Elle a été adressée au service des Maladies Congénitales et Héréditaires de l'hôpital Mongi Slim pour exploration d'un déficit immunitaire. L'enquête génétique a retrouvé la notion d'endogamie chez les parents, avec un coefficient de consanguinité inférieur à 0,0156. Elle avait un frère âgé de 4 ans, suivi pour LADIII confirmé par étude moléculaire (variant probablement pathogène du gène *FERMT3*). L'anamnèse a retrouvé chez notre patiente la notion d'infections à répétition dès la naissance. L'examen physique était normal, en dehors d'un retard staturo-pondéral et d'une microcéphalie. Son bilan paraclinique a révélé une hyperleucocytose associée à une anémie et une thrombopénie à la NFS, et une expression normale des protéines CD18 et LFA1 au phénotypage lymphocytaire, profil non évocateur de LADIII. La patiente a été explorée par séquençage haut débit (NGS) de l'exome complet (WES) à la recherche d'une autre étiologie au déficit immunitaire et qui a retrouvé deux variants à l'état homozygote : l'un sur le gène *FERMT3* déjà retrouvé chez son frère, responsable du LADIII, et l'autre pathogène sur le gène *VPS13B* responsable du syndrome de Cohen. Les parents du cas index étaient hétérozygotes pour les deux variants.

Le WES a permis dans cette famille le diagnostic présymptomatique d'une pathologie grave à début tardif, le syndrome de Cohen, et va rendre possible la recherche du variant chez la fratrie et d'autres membres de la famille afin de leur prodiguer un conseil génétique adapté. La découverte fortuite de variants pathogènes impliqués dans des pathologies graves à l'état présymptomatique relève l'importance de l'apport du WES chez les sujets issus d'unions entre apparentés par rapport aux panels de gènes.

Pièce jointe : Association de deux pathologies autosomiques récessives révélée par séquençage de l'exome entier chez une patiente consanguine.docx

x28690 : Les calpaïnopathies autosomiques dominantes : actualisation des spectres génotypique et phénotypique.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mathieu Cerino (1, 2), Emmanuelle Salort-Campana (3), Svetlana Gorokhova (2, 1), André Maues De Paula (4), Nicolas Lévy (1, 2), Marc Bartoli (2), Shahram Attarian (3), Martin Krahn (1, 2)

1. Département de Génétique Médicale, AP-HM, Hôpital de la Timone Enfants, Marseille, France
2. Inserm, MMG, U1251, Aix-Marseille Université, Marseille, France
3. Service de Neurologie et maladies neuromusculaires, AP-HM, Hôpital de la Timone, Marseille, France
4. Service d'anatomie pathologique et de neuropathologie, CHU La Timone, APMH, Marseille, France

Mots clefs : CAPN3, dominant, LGMDD4, NGS, calpaïnopathie

Résumé :

La myopathie des ceintures associée au gène *CAPN3* (*Limb-Girdle Muscular Dystrophy Recessive type 1, LGMDR1*), première caractérisée génétiquement, représente la plus fréquente des myopathies des ceintures autosomiques récessives.

Ce mode de transmission autosomique récessif exclusif a été reconsidéré en 2016 par Vissing *et al.* avec la description du variant récurrent, c.643_663del21 [p.(Ser215_Gly221del)], associé à un mode de transmission autosomique dominant.

Cette nouvelle forme de calpaïnopathie a maintenant été intégrée dans la classification des myopathies des ceintures sous l'appellation de myopathie des ceintures autosomique dominante de type 4 (*Limb-Girdle Muscular Dystrophy Dominant type 4, LGMDD4*).

D'un point de vue phénotypique, ces LGMDD4 sont associées à des formes moins sévères que les LGMDR1 avec une apparition des symptômes généralement plus tardives et une progression beaucoup plus lente. De plus, ces LGMDD4 sont associées à une grande variabilité phénotypique pouvant aller d'une myopathie des ceintures modérée, en passant par une atteinte plus axiale jusqu'à des formes très modérées d'hyperCKémie et myalgies diffuses ou même subcliniques avec des hyperCKémies isolées. Des analyses complémentaires impliquant notamment le dosage des CPK et surtout l'IRM musculaire peuvent donc être d'une grande utilité, en particulier pour identifier les cas les plus modérés.

Ainsi, ces présentations cliniques très variables et généralement peu sévères associées aux LGMDD4 représentent un élargissement du spectre phénotypique des calpaïnopathies à considérer à l'avenir dans la pratique clinique mais soulèvent également la question de la terminologie « LGMDD4 » faisant clairement référence à une myopathie des ceintures, alors que cette atteinte musculaire des ceintures indiscutable pour les formes récessives de calpaïnopathie, semble moins évidente pour les formes dominantes.

Sur le versant génotypique, depuis la première description de calpaïnopathie autosomique dominante en 2016, 9 variants génétiques au total ont été rapportés à ce jour dans la littérature associés à ce même mode de transmission incluant 3 petites délétions *inframe* et 6 variants faux-sens. Le niveau de preuve restant très variable d'un variant à l'autre, impliquant une à plus de 10 familles indépendantes en fonction des publications et du variant décrit, il faut donc rester prudent sur l'implication de certains de ces variants associés aux LDMDD4 qui nécessiteront une confirmation par des études complémentaires.

Ainsi, ces formes autosomiques dominantes de calpaïnopathie restent encore à mieux définir notamment par des validations fonctionnelles nécessaires pour confirmer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Néanmoins, la description de ces LGMDD4, outre l'impact évident sur le conseil génétique associé, ouvre la voie à l'éventuelle réévaluation d'autres formes de myopathies pour lesquelles la transmission est aujourd'hui considérée comme strictement autosomique récessive.

Pièce jointe : Abstract 11e Assises Génétique 2022 Mathieu Cerino.docx

x28691 : Mise en évidence d'une mutation homozygote dans le gène SLC9C1 (sNHE), responsable d'infertilité masculine par asthénozoospermie fonctionnelle.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Emma Cavarocchi (1), Marjorie Whitfield (2), Ahmed Chargui (3), Laurence Stouvenel (4), Patrick Lorès (4), Charles Coutton (5, 2), Christophe Arnoult (2), Pietro Santulli (6), Catherine Patrat (3, 4), Nicolas Thierry-Mieg (7), Pierre Ray (8, 2), Emmanuel Dulioust (3, 4), Aminata Toure (2)

1. Equipe Génétique, Epigénétique et Thérapies de l'Infertilité, Institut pour l'Avancée des Biosciences, La Tronche, France
2. Equipe Génétique, Epigénétique et Thérapies de l'Infertilité, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Grenoble, France
3. Laboratoire d'Histologie Embryologie - Biologie de la Reproduction, CECOS Groupe Hospitalier Universitaire Paris Centre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
4. Equipe "Des gamètes à la naissance", Institut Cochin, Paris, France
5. UM de Génétique Chromosomique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
6. Service de chirurgie gynécologie obstétrique 2 et médecine de la reproduction, Groupe Hospitalier Universitaire Paris Centre, Paris, France
7. TIMC-IMAG / BCM, Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble, France
8. UM GI-DPI, CHU de Grenoble, Grenoble, France

Mots clefs : infertilité masculine, asthénozoospermie, séquençage d'exome, SLC9C1, sNHE, adénylyl cyclase.

Résumé :

L'asthénozoospermie, définie par l'absence ou la réduction de la mobilité des spermatozoïdes, constitue la cause la plus fréquente d'infertilité masculine. Cet état pathologique est causé par des défauts morphologiques et/ou fonctionnels du flagelle des spermatozoïdes, qui empêchent leur progression dans les voies génitales femelles. Alors qu'au cours des dernières années, de nombreuses mutations génétiques ont été identifiées comme responsables d'asthénozoospermie associée à des défauts morphologiques du flagelle, les causes de l'asthénozoospermie purement fonctionnelle restent très mal définies.

Nous avons caractérisé un patient infertile présentant une asthénozoospermie sans anomalies morphologiques majeures du flagelle et identifié par séquençage d'exome la mutation d'épissage (c.2748+2T>C) présente à l'état homozygote dans le gène SLC9C1 (sNHE). SLC9C1 code pour un échangeur sodium/proton spécifiquement exprimé dans les spermatozoïdes, et interagissant avec l'adénylyl cyclase soluble (sAC), un régulateur clé des voies de signalisation contrôlant la mobilité et la capacitation des spermatozoïdes.

Nous avons démontré par RT-PCR, immunodétection et immunofluorescence sur des échantillons de spermatozoïdes du patient que la mutation d'épissage conduit à un saut d'exon entraînant une délétion en phase dans le domaine de liaison aux nucléotides cycliques de la protéine. De manière importante, ce domaine de liaison est essentiel à l'interaction et à la coopération fonctionnelle avec la protéine sAC, indiquant une perte de fonction de la protéine mutée.

Au total, notre travail indique que chez l'homme, comme précédemment montré chez la souris, la protéine SLC9C1 est essentielle à la mobilité des spermatozoïdes. En outre, il permet d'établir les mutations du gène SLC9C1 comme nouvelle cause d'asthénozoospermie fonctionnelle et d'infertilité masculine.

x28693 : La prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire : exploration moléculaire de 42 patientes tunisiennes**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Walid Ben Yedder (1), Yasmina Elaribi (1), Imen Rejeb (1), Molka Sebai (1), Syrine Hizem (1), Houweyda Jilani (1), Sana Karoui (1), Ghazi Jerbi (2), Yosra Yahiaoui (3), Ahmed Halouani (4), Mohamed Aymen Ferjaoui (5), Amel Triki (4), Khaled Neji (5), Khaled Rahal (6), Lamia Ben Jemaa (1)

1. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
2. Chirurgie carcinologique, Hannibal Medical Center, Tunis, Tunisie
3. Oncologie médicale, Institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie
4. Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
5. Service de gynécologie-obstétrique B, Centre national de maternité, Tunis, Tunisie
6. Service de chirurgie carcinologique, Institut Salah Azaiez, Tunis, Tunisie

Résumé :

La prédisposition génétique contribue pour environ 10 à 15 % des cancers du sein et/ou de l'ovaire. C'est une pathologie de transmission autosomique dominante liée à des mutations constitutionnelles aux niveaux des gènes de susceptibilité dont les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. L'émergence du séquençage haut débit a identifié plusieurs autres gènes de prédisposition impliqués dans la réparation de l'ADN et a modifié la stratégie des tests génétiques offerts aux sujets à risque

Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective et inclus 42 patientes dont l'histoire personnelle et familiale était évocatrice d'une prédisposition héréditaire aux cancers du sein et/ou de l'ovaire. Chez 16 patientes, nous avons étudié par séquençage Sanger les gènes *BRCA1* et *BRCA2* à la recherche des mutations germinales les plus fréquentes dans la population Tunisienne (exons 4, 10 et 19 du gène *BRCA1*, et exons 10, 11-L et 16 du gène *BRCA2*). Les autres patientes ont bénéficié d'un séquençage à haut débit d'un panel de 24 gènes de susceptibilité.

Une histoire familiale de cancers a été retrouvée chez 33 patientes. 6 patientes avaient un cancer triple négatif. Parmi les 42 patientes incluses, nous avons identifié 6 mutations délétères hétérozygotes au niveau des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, soit 21,4% de patientes porteuses de mutations constitutionnelles. Parmi les 6 patientes triple négatif, un variant a été retrouvé dans 4 cas. Les variants du gène *BRCA1* mis en évidence dans notre étude étaient : NM_007300.4 : c.211dup (exon 4), c.1612C>T (exon 10), c.915T>A (exon 10), c.5030_5033del (exon 16) et c.5266dup (exon 19). Nous avons identifié une seule mutation au niveau du gène *BRCA2* chez une patiente atteinte de cancer du sein. Cette mutation du gène *BRCA2* n'a pas été rapportée dans la littérature ni dans les bases de données publiques, NM_000059.4 : c.9182del (p.Leu3061*). Elle est classée pathogène selon les guidelines de l'ACMG.

En conclusion, l'identification d'un variant pathogène dans un gène de prédisposition aux cancers du sein et/ou de l'ovaire apporte un grand bénéfice clinique dans la prise en charge des sujets à risque et permet de faire un dépistage présymptomatique chez leurs apparentés.

Pièce jointe : La prédisposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire exploration moléculaire de 42 patientes tunisiennes.docx

x28694 : Des données incidentes aux données secondaires : découverte fortuite d'un variant biallélique du gène MUTYH chez un patient de 39 ans présentant des carcinomes basocellulaires multiples**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Gaelle Geneste (1), Delfine Lafon (1), Bernadette Gastaldello (1), Sofia Tzoumpa (2), Françoise Bonnet (1), Sabine Raad (1), Natalie Jones (1), Robert Benamouzig (3), Eve Maubec (2), Frédéric Caux (2), Nicolas Sevenet (4)

1. Unité d'oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux, France
2. Département de dermatologie, CHU Avicenne, APHP, Université Sorbonne Paris-Nord, Bobigny, France, APHP Avicenne, Bobigny, France
3. Département de gastro-entérologie, CHU Avicenne, APHP, Université Sorbonne Paris-Nord, Bobigny, France, APHP Avicenne, Bordeaux, France
4. Unité d'oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux cedex, France

Mots clefs : carcinomes baso-cellulaires, données incidentes, MUTYH, Gorlin, NGS**Résumé :**

Introduction

Le diagnostic moléculaire en oncogénétique utilisant le séquençage de nouvelle génération requiert le plus souvent une approche en panels de gènes, dont les listes sont de plus en plus larges au gré des recommandations professionnelles (sociétés savantes, réseaux d'expertise) ou des chevauchements phénotypiques. Cette approche peut entraîner la détection de variants incidents dont il convient de vérifier la pathogénicité et l'utilité clinique.

Matériel et méthodes

L'ADN génomique leucocytaire d'un patient de 39 ans, phototype IV, présentant de multiples carcinomes basocellulaires dont le premier était survenu à l'âge de 35 ans, est référé au laboratoire pour suspicion d'un syndrome de Gorlin. Un signe clinique majeur du syndrome de Gorlin était rapporté (calcifications de la faux du cerveau). L'histoire familiale révélait un carcinome colorectal chez un cousin maternel, dont il était décédé à l'âge de 40 ans. Un criblage par NGS utilisant une banque de 25 gènes comprenant 14 gènes impliqués dans la prédisposition héréditaire sein/ovaire, et 11 gènes impliqués dans la prédisposition au cancer colorectal ainsi que ceux du syndrome de Gorlin (*PTCH1* et *SUFU*) est réalisé.

Résultat

Aucune mutation ponctuelle délétère, ni réarrangement de grande taille des gènes *PTCH1* et *SUFU* ne sont retrouvés, permettant d'exclure le diagnostic de syndrome de Gorlin. Par contre, l'analyse met en évidence une duplication de 2 nucléotides à l'état homozygote située dans l'exon 13 du gène *MUTYH* nomenclaturée c.1218_1219dupGG, p.(Glu407Glyfs*43). La détection de ce variant délétère entraîne une exploration endoscopique digestive qui révèle 5 polypes, ainsi qu'un adénocarcinome ulcéré du colon droit mesurant 5 cm.

Conclusion

La caractérisation de ce variant délétère incident du gène *MUTYH*, considéré comme actionnable, autorise deux observations : (i) l'implication pathogénique de cette inactivation biallélique de *MUTYH* dans la survenue de carcinomes basocellulaires multiples ; (ii) la révélation d'un cancer colique ainsi que de plusieurs polypes sans signes cliniques associés. Le démasquage des données incidentes dans un contexte de consentement éclairé permet une restitution au patient de ces données conduisant à une amélioration de la prise en charge médicale dans le cadre de la médecine prédictive.

x28695 : Variants génétiques de *GJA1* et réponse clinique après un traitement par venlafaxine chez les patients déprimés unipolaires

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Abd El Kader AIT TAYEB (1), Romain COLLE (2), Jérôme BOULIGAND (3), Khalil EL-ASMAR (4), Kenneth CHAPPELL (4), Denis DAVID (5), Florence GRESSION (2), Bruno FEVE (6), Bruno FRANCOU (3), Laurent BECQUEMONT (7), Céline VERSTUYFT (3), Emmanuelle CORRUBLE (2)

1. Psychiatrie, APHP, Le Kremlin Bicetre, France
2. Psychiatrie, APHP, Le Kremlin-Bicêtre, France
3. Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, APHP, Le Kremlin-Bicêtre, France
4. MOODS, INSERM, Le Kremlin-Bicêtre, France
5. MOODS, INSERM, Chatenay-Malabry, France
6. Endocrinologie, APHP, Paris, France
7. Centre de recherche clinique, APHP, Le Kremlin-Bicêtre, France

Mots clefs : Trouble dépressif caractérisé, Episode dépressif caractérisé, *GJA1*, Connexine 43, Pharmacogénétique, Réponse aux traitements

Résumé :

Introduction: Major depressive disorder (MDD) is the current main cause of disability worldwide. Although connexins 43 (Cx43) are involved in MDD, their association with clinical response after antidepressant treatment remains unknown.

Patients and Methods: 164 patients with a current major depressive episode requiring a new antidepressant treatment with venlafaxine were prospectively compared for HDRS score (main outcome), CGI-S score, response and remission after 6 months of treatment according to the presence (Variant group) or absence (Control group) of genetic variants of *GJA1*, coding for Cx43. Sequencing of *GJA1* was done with a panel of pharmacogenes on a high-throughput sequencing platform.

Results: The Variant group comprised 17 (10.6%) patients. The outcomes of the Variant and Control groups were not significantly different with respect to HDRS scores. However, the Variant group had higher CGI-S scores (Coefficient: 0.46; 95IC [0.04 - 0.89]; $p=0.03$) than the Control group in mixed models for repeated measures. Compared to the Control group, the Variant group had a lower response rate after 3 months of treatment (M3: 67.9% vs 33.3%; $p=0.02$). No significant difference was observed for remission rates.

Limitations: Lack of power due to the sample size and the attrition rate of the cohort.

Conclusions: Further investigations in larger cohorts are needed to clarify the association between genetic variants of *GJA1* and response after venlafaxine treatment in depressed patients.

Pièce jointe : Abstract.Connexines.Assises.Génétiques.03.10.2021.Soumis.docx

x28696 : Les amplifications géniques dans les carcinomes digestifs : impact pronostique et théranostique**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Loïc Trapani (1), Germain Guiraud (2), Gaël Goujon (3), Nathalie Theou-Anton (2)

1. , , Paris, France

2. Service de génétique, Hôpital Bichat, Paris, France

3. Service d'Hépatogastroentérologie et Cancérologie Digestive, Hôpital Bichat, Paris, France

Mots clefs : Cancer, Somatique, Oncogénétique, Amplification génique, Digestif, Colorectal, Pronostic**Résumé :**

Introduction : Les carcinomes digestifs peuvent présenter des altérations génétiques variées (mutations, réarrangement ou amplification génique). Or, si les mutations des gènes KRAS, NRAS ou BRAF ou l'instabilité microsatellitaire sont des marqueurs influençant la prise en charge thérapeutique actuelle, les amplifications géniques ne sont pas recherchées systématiquement, en dehors d'ERBB2 dans les carcinomes gastriques. Les objectifs de notre étude étaient de décrire les caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires des carcinomes digestifs présentant une amplification génique et de préciser leur éventuel impact pronostique et théranostique.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique regroupant les patients atteints d'un carcinome digestif avec une amplification génique détectée au diagnostic initial (analyse moléculaire NGS de routine) à l'hôpital Bichat entre 2018 et 2021 sur des prélèvements tumoraux FFPE de carcinomes colorectaux (CCR) n=1004 et des autres carcinomes digestifs (ACD) n=38. Les amplifications ont toutes été confirmées par une technique de référence, la PCR digitale. Le nombre de copies devait être supérieur à 6.

Résultats : Un total de 24 patients présentant une amplification génique ont été inclus dans notre cohorte. 83% (n=20) avaient un CCR et 16% (n=4) avaient un ACD. Les amplifications représentaient 2% de tous les CCR et 10% de tous les ACD analysés dans le laboratoire entre 2018 et 2021.

Sur le plan moléculaire les amplifications géniques étaient réparties comme suit : 25% amplifications KRAS (4 CCR et 2 ACD), 50% amplifications ERBB2 (11 CCR et 1 ACD), 16% amplifications FGFR1/2/3 (3 CCR et 1 ACD) et 8% amplifications EGFR (2 CCR). Les mutations concomitantes les plus fréquemment retrouvées étaient des mutations de TP53 (79%, n=19), FBXW7 (16%, n=4), KRAS (16%, n=4), ERBB2 (12%, n=3). Ces événements n'étaient pas mutuellement exclusifs ; un patient avec amplification et mutation de KRAS et 3 patients avec amplification et mutation de ERBB2. Aucun patient ne présentait d'instabilité microsatellitaire.

Parmi les 12 CCR métastatiques Ras sauvages, 7 ont été traités par anti-EGFR. Trois présentaient une amplification KRAS, 3 une amplification ERBB2 et un patient présentait une amplification EGFR.

La survie sans progression de ces patients était de 18 mois après un traitement par anti-EGFR. A noter que deux des amplifications KRAS étaient faibles (6 et 7 copies).

Parmi les 4 ACD, 2 étaient de localisation gastrique (amplifications KRAS et FGFR2) et 2 de localisation grêlique (amplifications KRAS et d'ERBB2). La médiane de survie globale de ces patients était de 5 mois.

Conclusion : Les amplifications géniques sont des événements rares dans les CCR mais qui pourraient être sous-évalués dans les ACD (10% des ACD dans notre base de données). Il serait intéressant de rechercher systématiquement les amplifications dans les carcinomes digestifs, afin d'en évaluer l'impact sur de plus grandes séries.

Pièce jointe : Résumé CNV ET DIGESTIF.docx

x28697 : Nouveaux variants du gène POMT1 responsables d'Hydrocéphalie congénitale majeure récurrente : à propos de 2 observations

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Walid Ben Yedder (1), Yasmina Elaribi (1), Houweyda Jilani (1), Syrine Hizem (1), Ons Azzabi (2), Kaouther Dimassi (3), Imen Rejeb (1), Molka Sebai (1), Sana Karoui (1), Anissa Ben Amor (3), Johannes Lemke (4), Frédéric Bilan (5), Gwenaël Le Guyader (5), Brigitte Gilbert-Dussardier (5), Lamia Ben Jemaa (1)

1. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
2. Service de pédiatrie, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
3. Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Mongi Slim, Tunis, Tunisie
4. Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Allemagne
5. Service de génétique, Centre hospitalo-universitaire de Poitiers, Poitiers, France

Résumé :

Les hydrocéphalies congénitales affectent 0,5 à 1/1000 naissances. Elles sont isolées ou syndromiques, associées à des anomalies extra-cérébrales. Plusieurs gènes sont impliqués dont le gène *POMT1*. Les pathologies liées aux mutations de *POMT1* sont des dystrophies musculaires congénitales de sévérité variable, dont la principale manifestation est l'hydrocéphalie congénitale, en association avec une hypotonie et des malformations cérébrales, ainsi que des anomalies ophtalmologiques, une déficience intellectuelle, ou une atteinte des muscles des ceintures selon le type. Nous rapportons dans ce travail les observations de 2 patientes adressées pour exploration d'une hydrocéphalie majeure de découverte anténatale.

La première patiente (P1), âgée de 26 ans, avait des antécédents personnels de 3 fausses couches spontanées et d'une interruption médicale de grossesse (IMG) pour une hydrocéphalie majeure. Elle était apparentée à son conjoint. Elle a été adressée pour découverte à l'échographie morphologique de 24 semaines d'aménorrhée (SA) d'une hydrocéphalie majeure, d'une agénésie du vermis et du corps calleux. Le couple a décidé de poursuivre la grossesse et a donné naissance à un nouveau-né de sexe masculin, qui a présenté une macrocéphalie, une microphthalmie et une opacité cornéenne droites, une anophthalmie gauche, un micropénis avec un hypospadias et une hypotonie généralisée. L'enfant avait un retard développemental sévère et est décédé à l'âge de 1 an dans un tableau d'infection respiratoire grave. Un séquençage de l'exome entier (WES) réalisé en post-mortem sur l'ADN extrait à partir de lymphocytes sanguins a identifié un nouveau variant à l'état homozygote et hérité des parents du gène *POMT1*, NM_007171:c.427+2insA, classé probablement pathogène. Ce variant est situé au niveau du site donneur d'épissage et entraînerait un saut de l'exon 5 selon l'analyse *in silico*.

La deuxième patiente (P2), âgée de 25 ans, avait un antécédent personnel d'IMG pour hydrocéphalie majeure et malformation de Dandy-Walker. Elle n'était pas apparentée à son conjoint. Elle a été adressée pour découverte d'hydrocéphalie majeure à l'échographie de 18 SA conduisant à une seconde IMG. L'examen fœto-pathologique a trouvé une hydrocéphalie et une agénésie vermiennienne et du corps calleux. Le WES réalisé sur l'ADN fœtal extrait à partir d'une biopsie cutanée a identifié un nouveau variant de type faux-sens du gène *POMT1*, NM_007171:c.818C>T (p.(Pro273Leu)) à l'état homozygote, hérité des parents, classé probablement pathogène.

Les mutations portant sur le gène *POMT1* sont responsables de syndromes malformatifs sévères, dont l'évolution est rapidement léthale. L'identification des variants en cause a permis de poser un diagnostic chez les cas index, et a rendu possible une recherche ciblée pour le diagnostic prénatal au cours de grossesses ultérieures chez leurs familles.

Pièce jointe : Nouveaux variants du gène POMT1 responsables d'Hydrocéphalie congénitale majeure récurrente à propos de 2 observations.docx

x28699 : Hypoplasie cartilage-cheveux: A propos d'une observation familiale

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Hana Fredj (1), faouzi maazoul (1), Sana Skouri (2), Imen Chelly (3), Ahlem Achour (2), rym meddeb (1), lilia kraoua (1), ines ouertani (1), Neila Belghith (2), mediha trabelsi (1), ridha mrad (1)

1. service des Maladies Congénitales et Héréditaires , Hôpital Charles Nicole à Tunis,Tunisie, tunis, Tunisie

2. Maladies Congénitales et Héréditaires , Hopital charles nicolles, Tunis, Tunisie

3. Service de pédiatrie, hôpital Habib Bougatfa, Bizerte, Tunisie, Bizerte, Tunisie

Mots clefs : hypoplasie cartilage-cheveux, gène RMRP, chondrodysplasie métaphysaire, cheveux soyeux, maladie d'Hirschsprung

Résumé :

Introduction: L'hypoplasie cartilage-cheveux (CHH) ou chondrodysplasie métaphysaire type McKusick (#250250) est une chondrodysplasie métaphysaire à transmission autosomique récessive. Elle fait partie du spectre phénotypique de l'hypoplasie cartilagineuse et de la dysplasie anauxétique (CHH-AD). Elle est caractérisée cliniquement par une petite taille avec un raccourcissement des membres, des cheveux fins et soyeux, une hyperlaxité ligamentaire, une anémie aplastique, un déficit immunitaire, une atteinte nerveuse intestinale, ainsi qu'un risque élevé de cancer. Le diagnostic est confirmé par l'identification de mutations par séquençage du gène *RMRP* (RNA component of Mitochondrial RNA-Processing endoribonucléase) localisé sur le locus 9p21-p12 et qui code pour un ARN non traduit.

But du travail: Nous présentons un cas familial de jumeaux porteurs du syndrome CHH qui consultent au service des Maladies Congénitales et Héréditaires de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis pour un nanisme.

Observation: Il s'agit de 2 frères jumeaux de sexe masculin. Ils sont issus d'un couple apparenté (coefficient de consanguinité 1/32). Le père est bien portant, la mère présente un ptosis gauche congénital, la fratrie est composée de 3 enfants bien portants et de 2 décès en période néonatale présentant un syndrome malformatif associant des membres courts. Le suivi de la grossesse a révélé des membres courts à l'échographie morphologique du deuxième trimestre. Les jumeaux sont nés à terme. Un jumeau a présenté une constipation sévère dès la période néonatale causée par la maladie d'Hirschsprung traitée chirurgicalement. Le suivi a commencé à l'âge de 5 mois pour un nanisme et une suspicion d'achondrodysplasie. L'examen physique à cet âge a objectivé un retard de croissance sévère et globale (taille, périmètre crânien et poids à -4 DS), un raccourcissement des membres, un thorax étroit. Il existait une dysmorphie faciale marquée par un front bombé et des yeux globuleux, une atteinte cutanéophanarienne faite d'un teint clair, des cheveux blonds clairsemés tendus et des sourcils raréfiés. Un bilan osseux a objectivé un retard de l'âge osseux et une atteinte métaphysaire. Le reste du bilan malformatif était normal. Le diagnostic d'un syndrome CHH a été évoqué. L'évolution était marquée par l'accentuation du retard statural. A 3 ans la taille était à -8 DS, le périmètre crânien à -4DS et on a objectivé l'installation de déformations osseuses à type d'un pectus carinatum et de genoux varum. Leur développement psycho-moteur était normal. Les patients n'ont pas présenté des épisodes infectieux à répétition, toute fois un bilan immunologique est demandé. L'étude moléculaire du gène *RMRP* est en cours.

Conclusion: Le syndrome CHH peut être diagnostiqué sur la clinique et la radiologie. Cependant,

l'étude moléculaire est indispensable. Elle permet de confirmer le diagnostic, donner un conseil génétique et proposer un diagnostic prénatal pour les prochaines grossesses.

x28701 : Prédisposition au cancer liée au gène BRIP1 : une étude exploratoire en oncogénétique**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Camille Tlemsani (1, 2), Julien Masliah-Planchon (3), Voreak Suybeng (3), Solenne Farelly (4), Arunya Srikanan (5), Marion Dhooge (4), Albain Chansavang (2, 6), Anne Jouinot (7), Sarah Guégan (8), Pierre Laurent-Puig (9), Jennifer Wong (3), Laurence Lodé (6), Ivan Bièche (10), Chrystelle Colas (3), Nadim Hamzaoui (2, 6), Lisa Golmard (3), Eric Pasmant (2, 6)

1. Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Cochin, APHP.Centre Université de Paris, Paris, France
2. Inserm U1016, CNRS UMR8104, Institut Cochin, Université de Paris, CARPEM, Paris, France
3. Service de Génétique, Institut Curie, Université PSL, Paris, France
4. Service de Gastro-entérologie, Hôpital Cochin, APHP.Centre Université de Paris, Paris, France
5. Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Cochin, APHP.Centre Université de Paris, Paris, France
6. Département de médecine génomique des tumeurs et cancers, Hôpital Cochin, Fédération de génétique et médecine génomique, APHP.Centre Université de Paris, Paris, France
7. Service d'Endocrinologie, Hôpital Cochin, APHP.Centre Université de Paris, Paris, France
8. Service de Dermatologie, Hôpital Cochin, APHP.Centre Université de Paris, Paris, France
9. Service d'Oncogénétique, Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP.Centre Université de Paris, Paris, France
10. Service de Génétique, Institut Curie, Université de Paris,, Paris, France

Mots clefs : BRIP1, prédisposition, oncogénétique, BRCAness, génétique tumorale**Résumé :**

Introduction : Le spectre tumoral des variants pathogènes constitutionnels du gène *BRIP1* est aujourd'hui mal défini. Les études disponibles estiment qu'il existe un sur-risque de cancer de l'ovaire ; le sur-risque de cancer du sein est débattu. Il n'existe donc pas de recommandations d'indication d'analyses génétiques de *BRIP1*, ni de surveillance chez les individus porteurs de variants pathogènes (Groupe génétique et cancer, GGC). Il paraît donc essentiel de préciser le spectre tumoral des variants constitutionnels de *BRIP1* et leurs implications dans la carcinogenèse et la prédisposition au cancer.

Méthodes : Nous avons analysé rétrospectivement tous les prélèvements constitutionnels adressés aux services d'Oncogénétique de l'hôpital Cochin et l'Institut Curie entre 2018 et 2021, afin d'identifier les variants pathogènes et probablement pathogènes de *BRIP1* parmi les patients pour lesquels les panels NGS avaient été vains. L'histoire personnelle et familiale des patients a été collectée. Une analyse tumorale a été effectuée quand le matériel était disponible, à la recherche (1) d'une inactivation somatique de l'allèle sauvage de *BRIP1* et (2) d'une signature BRCAness, reflet de l'inactivation du système de réparation par recombinaison homologue, liée à la perte-de-fonction tumorale complète de *BRIP1*.

Résultats : Un variant pathogène ou probablement pathogène constitutionnel de *BRIP1* a été identifié chez 30 patients. Il s'agissait en majorité de patients avec un cancer du sein (14/30 patientes, 47%) ou un cancer de l'ovaire (9/30, 30%). Les autres primitifs étaient les suivants : 3 cancers colorectaux, 2 cancers de la prostate, 2 sarcomes, 1 corticosurrénalome, 1 mélanome de la choroïde et 1 mélanome cutané. Trois patients avaient deux cancers ; 43% (13/30) des patients avaient au moins un antécédent familial de cancer à un âge précoce. L'analyse tumorale a été réalisée pour 10 patients (5 cancers du sein, 3 cancers de l'ovaire, 1 sarcome et 1 corticosurrénalome). Seule une tumeur (1/10 ; 10%) a montré un second événement tumoral avec perte d'hétérozygotie de *BRIP1* associée à une signature BRCAness.

Conclusion : Nos résultats confirment les données de la littérature avec la majorité des variants pathogènes constitutionnels de *BRIP1* identifiée chez des patientes atteintes de cancer du sein ou de l'ovaire. Nous avons également retrouvé des tumeurs jusqu'à présent non décrites dans le spectre tumoral de *BRIP1*, comme les sarcomes, corticosurrénalomes, mélanomes, cancers de la prostate et cancers colorectaux. Cependant, l'analyse tumorale (réalisée chez seulement 10/30 patients) n'a identifié une implication de *BRIP1* dans la cancérogenèse que chez 1/10 cas. Ainsi, nos résultats suggèrent de coupler l'analyse constitutionnelle à une analyse tumorale pour définir d'éventuelles recommandations de dépistage et de conseil génétique. Les associations à des cancers rares observées dans cette étude doivent être confirmées sur une plus large cohorte.

**x28703 : Etudes fonctionnelles de nouvelles mutations impliquées dans les anomalies du développement sexuel masculin :
Gènes SRY, AR et DHH.**

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Asma Tajouri (1), Ralf Werner (2), Francis Poulat (3), Mediha trabelsi (1, 4), Ridha M'rad (1, 4), Olaf Hiort (2), Maher Kharrat (1)

1. Laboratoire de Génétique Humaine, Faculté de Médecine de Tunis, Tunis, Tunisie
2. Département de Médecine Pédiatrique et des Adolescents, Service d'Endocrinologie Expérimentale, Endocrinologie et Diabète. Université de Luebeck, Luebeck, Allemagne, Université de Luebeck, Luebeck, Allemagne, Luebeck, Allemagne
3. Développement et pathologie de la gonade, Institut de Génétique Humaine, CNRS UPR1142, Université de Montpellier,, Montpellier, France
4. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Mots clefs : Troubles du développement sexuel de sujets 46,XY, syndrome d'insensibilité aux androgènes, Dysgénésie gonadique 46,XY, Protéine DHH, humain, Techniques in vitro.

Résumé :

Les anomalies du développement sexuel masculin (DSD) sont la conséquence d'une mutation de l'un des gènes impliqués dans la détermination sexuelle. Au cours de nos explorations moléculaires, nous avons identifié de nouvelles variations au niveau de l'un de ces gènes. La confirmation de la pathogénicité de ces variations, ne peut se faire qu'avec des analyses fonctionnelles *in vitro* afin de valider le diagnostic clinique et établir un protocole de prise en charge thérapeutique du patient porteur d'une nouvelle variation. Nos objectifs sont la caractérisation fonctionnelle de 3 nouvelles variations identifiées au niveau des gènes impliqués dans les DSD : la p.Y127H (gène SRY), la p.R856L (gène AR) et la p.N337Kfs*24 (gène DHH).

Dans notre étude, nous avons mis au point différentes techniques, qui nous ont permis d'étudier l'impact des nouvelles mutations sur la fonction des protéines mutées. Le gel retard, les études de transactivation et le système double hybride nous ont permis d'étudier l'impact des nouvelles mutations faux-sens identifiées au niveau des gènes SRY et AR. Par ailleurs, nous avons procédé, moyennant une nouvelle approche (essais de clivage), décrite auparavant, pour étudier la pathogénicité de la nouvelle mutation p.N337fs*24 portée par DHH.

Les résultats de ces études *in vitro*, nous ont permis de confirmer la pathogénicité des trois variations et de déterminer la sévérité de chacune d'elles. En effet, toutes les mutations étudiées sont révélées être pathogènes et sévères. La p.Y127H, portée par SRY, a pour conséquences une forte altération de la translocation de la protéine mutée du cytoplasme vers le noyau, ainsi qu'une abolition presque totale de la capacité de liaison de cette protéine mutante à l'ADN.

Concernant la p.R856L, portée par le gène AR, elle engendre une altération non seulement de la capacité transactivatrice mais aussi de l'interaction N/C terminale. Quant à la mutation frameshift p.N337Kfs*24, elle résulte en une abolition totale du clivage de la protéine mutante.

La confrontation de ces résultats aux données clinico-biologiques confirment une bonne corrélation entre le génotype et le phénotype. En effet, la pathogénicité confirmée des mutations des gènes SRY (p.Y127H) et DHH (p.N337Kfs*24) concordent avec le phénotype sévère de dysgénésie gonadique pure observé chez les patients en question. Ceci est également valable pour la mutation p.R856L, portée par le gène AR, dont la sévérité concorde avec le phénotype du syndrome d'insensibilité complète aux androgènes observé chez la patiente porteuse de la mutation.

Ainsi, une combinaison d'informations déduites des études fonctionnelles des différents mutants des gènes SRY, AR et DHH, a permis d'expliquer les mécanismes par lesquels les différentes mutations altèrent la fonction de la protéine mutée. Ceci, oriente le conseil génétique et la prise en charge des familles chez lesquelles de nouvelles mutations ont été identifiées.

Pièce jointe : Poster 1.docx

x28706 : Association de la concentration sudorale en chlorures et les mutations mucoviscidosiques : A propos de 118 cas

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

CHAIMA SAHLI (1), slim BEN ARIBIA (2), Sondess HADJ FREDJ (1), DABBOUBI Rym (3), Khedija BOUSSETA (4), Ahmed MEHERZI (5), Taieb MESSAOUD (1)

1. laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire , hôpital d'enfants Bechir Hamza Tunis , tunis, Tunisie
2. laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire , hôpital d'enfants bechir hamza de tunis , tunis, Tunisie
3. laboratoire de biochimie et de biologie moléculaire , Biochemistry Laboratory, Children's Hospital,, TUNIS, Tunisie
4. service de pédiatrie , hôpital d'enfants Bechir Hamza Tunis , tunis, Tunisie
5. service de pédiatrie , hôpital Mongi Slim de Marsa , tunis, Tunisie

Mots clefs : mucoviscidose, test de la sueur, ion Chlorure, mutations mucoviscidosiques, polymorphisme, variabilité clinique, population Tunisienne

Résumé :

La mucoviscidose est caractérisée par une atteinte respiratoire, digestive, génitale et des anomalies de la réabsorption ionique dans les glandes sudoripares. Le diagnostic de cette pathologie est basé sur le test de la sueur (iontophorèse à la pilocarpine). Dans ce présent travail, nous rapportons une étude sur l'association des concentrations des ions chlorures sudorales avec les mutations mucoviscidosiques identifiées.

Notre étude a porté sur 118 enfants mucoviscidosiques âgés entre 3 jours et 29 ans avec une moyenne d'âge de 29 ± 3.5 mois. Tous les malades ont bénéficié d'une étude biochimique par le biais du test de la sueur dont le principe est basé sur la technique d'iontophorèse à la pilocarpine. Une étude du gène *CFTR* a été réalisée par des techniques performantes de biologie moléculaire. L'étude statistique a été menée par le logiciel SPSS (version 20.0).

118 patients ont bénéficié d'un test de la sueur avec des concentrations des ions chlorures comprises entre 62 mmol/L et 173 mmol/L (moyenne de $96.72 \text{ mmol/L} \pm 27.8$). Le diagnostic biochimique reste l'examen le plus fiable et le plus sensible pour diagnostiquer cette maladie quelque soit le tableau clinique. L'étude moléculaire du gène *CFTR* a permis d'identifier 16 mutations CF au sein de notre groupe de malades : F508del, E1104X, G542X, N1303K, W1282X, 711+1GàT, W19X, R1158X, G85E, R785X, 4268+2TàG, 2766del8, 3729delAins TCT, 2789+5GàA, R1066C, R74X localisées respectivement au niveau : exon 10, exon 17b, exon 11, exon 21, exon 20, intron 5, exon 2, exon 19, exon 3, exon 13, intron 22, exon 14b, exon 11, intron 14b. Notre population est subdivisée selon la concentration des ions Chlorures dans la sueur en deux groupes: le premier correspond à des concentrations qui varient entre 60 et 80 mmol/L, le second comporte les valeurs supérieures à 80 mmol/L. La mutation F508del est la mutation la plus fréquente dans notre cohorte avec une fréquence de 40.7%. Elle est associée avec les concentrations les plus élevées des ions chlorures ; La deuxième mutation E1104X (16.9%) est associée dans la majorité des cas à une concentration des ions chlorures élevée dans la sueur. Concernant les autres mutations nous avons noté l'absence d'association avec la concentration des ions chlorures. Aucune significativité n'a été retrouvée ($p > 0.05$) dans l'ensemble des mutations expliquant qu'il n'y a pas de corrélation entre les valeurs du test de la sueur et la nature de la mutation.

Le test de la sueur à la pilocarpine est le seul moyen du diagnostic biologique de la

mucoviscidose. Ce test est fiable et reproductible mais il peut présenter parfois des problèmes d'interprétations. L'étude génétique du gène *CFTR* est le seul moyen de confirmation des résultats du test de la sueur.

Pièce jointe : ABSTRACT ASSISES 2022.docx

x28707 : Histoire naturelle des formes adultes de déficit de la bêta-oxydation des acides gras : description d'une cohorte de 46 patients.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Alice Rouyer (1), Andoni Echaniz-Laguna (2), Céline Tard (3), Claire Douillard (4), Pascal Laforêt (5)

1. Neurologie, CHU Raymond Poincaré, Garches, France
2. Département de Neurologie, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France
3. Neurologie, CHU Salengro, Lille, France
4. Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme-Nutrition, CHU Huriez, Lille, France
5. Nord/Est/Ile de France Neuromuscular Reference Center and PHENIX FHU coordinator AP-HP., Neurology department, CHU Raymond Poincaré, Garches, France

Mots clefs : bêta-oxydation, acides gras, rhabdomyolyse, profil des acylcarnitines, analyses génétiques

Résumé :

Les déficits de la bêta-oxydation des acides gras (OAG) sont des maladies génétiques récessives. L'évolution et le pronostic à long terme des formes de l'adulte sont peu décrits. Nous rapportons les données cliniques et paracliniques de 46 patients avec une forme musculaire de déficit en OAG dans le but d'améliorer les connaissances de leur histoire naturelle, d'augmenter la performance diagnostique et d'optimiser la prise en charge.

Dans ce travail rétrospectif, nous avons recueilli les données suivantes de porteurs de déficit en OAG avec atteinte musculaire, suivis dans 6 centres de référence : démographie, symptômes et examen clinique, analyses biologiques et moléculaires, bilan neuromusculaire (imagerie et biopsie musculaires, ECG et échocardiographie, EFR), échographie hépatique, traitements et évolution clinique à long terme.

La cohorte comprend 46 patients dont 16 porteurs de déficit en CPT II (35%), 3 en LCHAD (7%), 9 en MAD (20%), 5 en SCAD (11%) et 13 en VLCAD (28%). Les principaux symptômes sont des manifestations musculaires aiguës, parfois associées à un déficit musculaire permanent. Des épisodes de rhabdomyolyses sont fréquents (85%) avec un taux moyen de CPK à 69860 UI/L, compliqués de 3 hospitalisations en réanimation (8%) et de 4 insuffisances rénales aiguës (10%). Des complications métaboliques générales sont observées chez 56% des patients (vomissements, asthénie, perte de poids sévère, encéphalopathie, coma). Des manifestations respiratoires sont notées dans 18% des cas (dyspnée d'effort ou de repos, syndrome d'apnée du sommeil) et cardiologiques dans 9% des cas (syncopes, insuffisance cardiaque). L'âge moyen au diagnostic est 28 ans, le délai diagnostic de 13.27 ans. L'analyse du profil des acylcarnitines a permis d'orienter les explorations génétiques dans 65% des cas. Une biopsie musculaire a été réalisée chez 67% des patients, montrant une surcharge lipidique dans 47% des cas. Les traitements administrés sont : Triheptanoïne (Dojolvi®) chez 25% des porteurs de déficit en OAG gras à longue chaîne (LCHAD, VLCAD) et l'association Riboflavine (Béflavine®) + L-Carnitine (Levocarnyl®) chez 78% des porteurs de déficit en MAD. Après un suivi moyen de 10.8 ans, 33% des patients sont restés asymptomatiques et 56% ont continué à présenter des symptômes à l'effort. Après diagnostic et prise en charge adaptée, la fréquence des rhabdomyolyses a diminué dans 64% des cas, et aucun patient n'a été hospitalisé en réanimation.

Cette large série de patients adultes porteurs de déficit en OAG montre : 1) Les principales manifestations de ces maladies métaboliques sont dominées par des symptômes musculaires (intolérance à l'effort et rhabdomyolyse); 2) Les examens clés pour le diagnostic sont le profil des acylcarnitines (pour tous les déficits) et la biopsie musculaire pour le déficit en MAD ; 3) Les complications vitales sont rares, excepté les accès de rhabdomyolyse aigus, avec un bon pronostic à long terme dans la majorité des cas.

Pièce jointe : Resume pour les assises de genetique.docx

x28708 : Prédisposition héréditaire à la polypose festonnée et au cancer colorectal : identification de la première famille française avec variant pathogène du gène RNF43**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Carole Corsini (1), Jean-Marc REY (2), Tatiana Kogut-Kubiak (3), Marion Imbert-Bouteille (4), Karen Baudry (3), Romain Brunet (5), Robert Pierrugues (6), Philippe Grandval (7), Jérôme Solassol (8), Pascal Pujol (1)

1. Service de génétique médicale, Unité d'oncogénétique clinique, CHRU Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
2. Département de biopathologie cellulaire et tissulaire des tumeurs, CHRU Montpellier, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
3. département de génétique médicale, unité d'oncogénétique, CHU Montpellier, CHU Montpellier, Montpellier, France
4. Département de génétique médicale, CHU Montpellier, Université Montpellier, Montpellier, France
5. Service d'hépatogastroentérologie, Clinique Saint-Louis, Ganges, France
6. Service d'hépatogastroentérologie, Clinique du parc, Castelnau-Le-Lez, France
7. Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital de La Timone, Marseille, France
8. Laboratoire de Biologie des Tumeurs Solides, Département de Pathologie et Oncobiologie, CHU Montpellier, Montpellier, France

Mots clefs : RNF43, polypose festonnée, cancer colorectal, prédisposition héréditaire, première famille française**Résumé :**

Introduction : La polypose festonnée est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2019 comme soit par i) au moins 5 lésions/polypes festonnés de plus de 5mm en amont du rectum dont au moins 2 de taille $\geq$ 10 mm soit par ii) plus de 20 lésions festonnées, quelle que soit la taille, tout au long du cadre colique dont $\geq$ 5 en amont du rectum.

Le gène *RNF43* code pour une E3 ubiquitine-protéine ligase (ou RING-type E3 ubiquitine transférase) qui inhibe la voie de signalisation WNT/b caténine. Ce gène driver est important dans le processus de transformation tumorale de la muqueuse colique par la voie des polypes festonnés. Des Variants Pathogènes (VP) du gène *RNF43* ont été retrouvés en somatique dans les polypes festonnés mais également en constitutionnel chez 15 patients issus de 8 familles présentant une polypose festonnée (dont 5 individus ayant en plus développé un cancer colorectal)

Méthode : Nous rapportons le cas d'un patient ayant présenté à 55 ans un adénocarcinome lieberkühnien peu différencié du colon transverse métastatique sans instabilité microsatellitaire et sans mutation BRAF. Il présentait également 4 adénomes festonnés sessiles (AFS) (transverse gauche, colon gauche, colon gauche et rectum), 2 adénomes tubulo-villeux en dysplasie de bas grade (rectum et transverse) et 1 polype hyperplasique (sigmoïde).

Les coloscopies réalisées chez ses 3 enfants âgés de 30, 29 et 27 ans retrouvaient respectivement 39 AFS principalement au niveau du sigmoïde et du rectum, 4 AFS (deux au niveau du côlon droit et deux au niveau du côlon gauche) associés à 2 polypes hyperplasiques du rectum et enfin 5 AFS associés à 2 adénomes festonnés traditionnels du côlon sigmoïde et à des polypes millimétriques hyperplasiques recto-sigmoïdiens.

Résultats : L'analyse moléculaire effectuée chez ce patient ne retrouvait aucun variant pathogène dans les 14 gènes du panel TUBE défini par le Groupe Génétique et Cancer (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *CDH1*, *APC*, *MutYH*, *POLE*, *POLD1*, *PTEN*, *STK11*, *BMPRI1A*, *SMAD4*). En revanche, il a été identifié un VP dans le gène « recherche » *RNF43* en c.394C>T à l'origine de l'apparition prématurée d'un codon non-sens en p.(R132*). Ce VP, déjà rapporté dans 2 familles précédemment publiées, était également présent chez les 3 enfants de ce patient présentant une polypose festonnée.

Discussion : Grâce à cette première famille française, le nombre de familles rapportées avec VP de *RNF43* est maintenant de 9 (avec 19 patients porteurs), dont trois familles porteuses du même VP laissant suggérer un hypothétique effet fondateur. Des études complémentaires sont prévues avec, d'une part, la poursuite de l'étude de co-ségrégation notamment chez le frère et la sœur de notre patient qui n'ont a priori développé aucun polype et, d'autre part, avec la recherche d'un « deuxième événement » sur la tumeur colique et sur les AFS (perte d'hétérozygotie ou deuxième VP exclusivement somatique).

Pièce jointe : abstract assises 2022 carole Corsini.docx

x28709 : Des essais de clivage *in vitro* comme nouvelle approche permettant la caractérisation fonctionnelle des nouvelles mutations du gène codant pour la protéine de signalisation DHH

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Asma Tajouri (1), Ralf Werner (2), Syrine Hizem (1), Ridha M'rad (1, 3), Olaf Hiort (2), Maher Kharrat (1)

1. Laboratoire de Génétique Humaine, Faculté de Médecine de Tunis, Tunis, Tunisie
2. Département de Médecine Pédiatrique et des Adolescents, Service d'Endocrinologie Expérimentale, Endocrinologie et Diabète. Université de Luebeck, Luebeck, Allemagne, Université de Luebeck, Luebeck, Allemagne, Luebeck, Allemagne
3. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie

Mots clefs : 46,XY DSD, auto-clivage, Desert Hedgehog, Dysgénésie gonadique, polyneuropathie.

Résumé :

Chez L'Homme, le gène *DHH* (Desert Hedgehog) code pour la protéine de signalisation DHH composée de 396 acides aminés. Cette dernière subit une maturation après sa synthèse en se clivant en 2 parties : N-terminale (activité de signalisation) et C-terminale (activité auto-catalytique). Chez l'Homme, les mutations du gène *DHH* ont été décrites chez des patients ayant une dysgénésie gonadique de type 46,XY, associée ou non à une polyneuropathie. En revanche, à notre connaissance, l'étude fonctionnelle de ces mutations n'a jamais été décrite, à ce jour, dans la littérature. Dans cette étude, nous décrivons une nouvelle approche « essais de clivage *in vitro* » permettant la caractérisation des conséquences fonctionnelles des mutations, localisées dans la partie C-terminale de DHH, sur le clivage de la protéine. Cette approche nous a permis d'étudier *in vitro* les effets fonctionnels des nouvelles mutations p.(Glu212Lys) et p.(Asn337Lysfs*24), localisées dans la partie C-terminale de DHH, sur l'auto-clivage des protéines mutées et ce, en comparaison avec la protéine Hedgehog de *Drosophila melanogaster*. Les résultats de clivage *in vitro* montrent que la mutation p.(Glu212Lys) a conservé 50 % de son activité et a conduit à une abolition partielle de son activité auto-protéolytique. En revanche, la mutation p.(Asn337Lysfs*24) a entraîné une absence totale du clivage et une abolition totale de son activité auto-protéolytique. De plus, l'analyse des essais de clivage *in vitro* montrent un profil d'auto-clivage différent entre les protéines Hh de *Drosophila melanogaster* et la protéine DHH humaine, ce qui suggère l'existence de différences dans le mécanisme de clivage entre les deux espèces. En outre, cette nouvelle approche nous a permis de proposer un nouveau modèle expliquant les différences entre le développement des cellules de Schwann et celui des cellules de Leydig par le fait que les premières nécessitent une signalisation autocrine alors que les deuxièmes requièrent une signalisation paracrine. En effet, ce modèle permet de déterminer et expliquer le mécanisme responsable de l'association ou non de la dysgénésie gonadique avec l'apparition d'une polyneuropathie. Ainsi, une fois le diagnostic clinique de la dysgénésie gonadique est confirmé par une étude génétique, le clinicien est orienté, en fonction de la localisation de la mutation au niveau du gène *DHH*, vers l'examen des nerfs périphériques ou non et la surveillance ou non du patient qui pourrait développer une polyneuropathie plus tard dans la vie (approximativement à la troisième décennie).

Pièce jointe : Poster 2.docx

x28710 : Premier diagnostic moléculaire du syndrome d'Hermansky Pudlak de type 2 dans la cohorte française d'albinisme : « un phénotype clair, un diagnostic un peu flou... »

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Camille BERGES (1), Elise SCHAEFER (2), Sarah JANNIER (3), Claudio PLAISANT (4), Valérie PELLETIER (5), Fouzia STUDER (5), Vincent MICHAUD (4, 6), Hélène DOLLFUS (7), Benoit ARVEILER (4, 6), Eulalie LASSEAUX (4)

1. Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux, BORDEAUX, France
2. Service de Génétique Médicale, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
3. Département d'hématologie et oncologie pédiatrique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Service de Génétique Médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
5. Affections Rares en Génétique Ophtalmologique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
6. INSERM U1211, Maladies Rares, Génétique et Métabolisme, Université de Bordeaux, BORDEAUX, France
7. Service de Génétique Médicale; Affections Rares en Génétique Ophtalmologique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, STRASBOURG, France

Mots clefs : Albinisme, Hermansky Pudlak, exome, double diagnostic

Résumé :

Nous rapportons le cas d'un patient issu d'une union consanguine présentant un phénotype d'albinisme avec une hypopigmentation rétinienne, un nystagmus horizontal ainsi qu'un phototype clair avec cheveux blonds, peau blanche et hypopigmentation homogène, associé à des anomalies hématologiques de type neutropénie persistante responsable d'infections à répétition, orientant vers une éventuelle forme syndromique d'albinisme.

Le séquençage du panel albinisme incluant l'ensemble des 20 gènes connus a permis d'identifier un nouveau variant homozygote d'épissage situé dans l'intron 20 du gène *AP3B1* (NM_003664.4:c.2398-2A>G). Ce gène est impliqué dans le syndrome d'Hermansky Pudlak de type 2 (HPS2), particulièrement rare, et pour lequel les corrélations phénotype-génotype et le pronostic sont peu décrits dans la littérature. Il s'agit du premier diagnostic moléculaire de la cohorte française d'albinisme, comprenant environ 1800 patients.

Le gène *AP3B1* code pour une protéine impliquée dans les complexes protéiques AP3, jouant un rôle dans l'organisation, la maturation et le trafic des organelles relatives aux lysosomes, telles que les mélanosomes ou les corps denses plaquettaires. Son déficit conduit à des phénotypes hétérogènes, caractérisés par un albinisme, un syndrome hémorragique lié au déficit en granules denses et d'autres signes tels que l'immunodéficience, la fibrose pulmonaire et la colite granulomateuse. Les études fonctionnelles des granules denses plaquettaires et des neutrophiles sont en cours pour évaluer le phénotype hématologique du patient.

Ce jeune patient, en plus du tableau clinique compatible avec un HPS2, présente d'autres signes non expliqués par ce diagnostic moléculaire : pieds bots, hypotonie axiale et traits dysmorphiques (hypertélorisme, strabisme, rétrognathisme, visage allongé et pli palmaire transverse unique), ce qui nous a conduit à réaliser un exome. Nous avons pu mettre en évidence plusieurs variants d'intérêt dans des gènes compatibles avec le reste du phénotype (*CASK*, *MACF1*, *MIPEP*...).

Nous rapportons le premier cas d'HPS2 de la cohorte française permettant de mieux caractériser d'un point de vue phénotypique et génotypique cette pathologie rare et d'améliorer la prise en charge des patients et leur pronostic. Il illustre également la complexité du diagnostic moléculaire en présence de signes cliniques atypiques devant faire poser la question d'un spectre phénotypique élargi ou d'un double diagnostic (un phénotype clair, un diagnostic un peu flou...)

Ce(s) diagnostic(s) sont essentiel(s) pour la prise en charge adaptée, le suivi des patients ainsi que pour le conseil génétique.

Pièce jointe : Abstract Assises 2021 Case report HPS2.docx

x28711 : La fréquence des variants pathogènes constitutionnels des gènes BRCA2 et ATM dans une cohorte de patients atteints de cancer du pancréas**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Maria Baz (1), Alice Fievet (1), Victor Gondran-Teiller (1), Brigitte Bressac-de Paillerets (1), Odile Cabaret (2), Yahia Adnani (1), Veronica Goldberg (3), Marina Dimaria (3), Valérie Boige (4), Marie-Noëlle Bonnet-Dupeyron (5), Afane Brahimi (6), Carole Corsini (7), Jean-Marc Limacher (8), Veronique Mari (9), Julie Tinat (10), Antoine Hollebecq (11), David Malka (3), Olivier Caron (3), Etienne Rouleau (12, 13)

1. Service de Génétique des Tumeurs, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France
2. Génétique des tumeurs - génétique constitutionnelle, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France
3. Service de Génétique Clinique, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France
4. Service d'oncologie digestive, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France
5. Service de Génétique Clinique, CH Valence, VALENCE, France
6. Service de Génétique Clinique, CHU LILLE, LILLE, France
7. Service de Génétique Clinique, CHU Montpellier, MONTPELLIER, France
8. Service de Génétique Clinique, CH Colmar, COLMAR, France
9. Service de Génétique Clinique, Centre Antoine Lacassagne, NICE, France
10. Service de Génétique Clinique, Hôpital Pellegrin - CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
11. Service d'hospitalisation conventionnelle, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France
12. Génétique des tumeurs, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France
13. Plateforme AMMiCa, Gustave Roussy, VILLEJUIF, France

Mots clefs : ATM, BRCA2, cancer du pancréas, prédisposition, criblage par NGS**Résumé :**

Des altérations constitutionnelles affectant les gènes de la voie de recombinaison homologue (RH) ont été associées au risque de cancer du pancréas (CP). Il existe dorénavant des enjeux thérapeutiques dans l'identification de ces variants. Le gène *BRCA2* est le gène le plus étudié et les mutations de ce gène modifient la prise en charge des patients atteints de CP et de leurs familles. Des articles récents ont suggéré un rôle similaire des variants pathogènes (PV) constitutionnels du gène *ATM* dans la prédisposition au CP. Toutefois, il existe toujours un désaccord entre les experts sur la façon dont cela pourrait affecter la gestion des patients étant donné le manque d'estimation appropriée du risque de CP.

METHODE : Nous avons synthétisé les résultats constitutionnels de 257 patients atteints de CP dont près de 50 % étaient des cas sporadiques. L'analyse a été réalisée sur un panel de gène (XT HS Agilent). Ces patients avaient signé un consentement pour une étude de génétique constitutionnelle dans le contexte de CP.

RESULTATS : Nous avons montré des fréquences similaires de variants pathogènes ou probablement pathogènes sur les gènes *BRCA2* (4,9%) et *ATM* (4,4%), indépendamment des antécédents familiaux.

CONCLUSION : Sur la base de nos résultats et de ceux de la littérature, nous proposons d'inclure le gène *ATM* parmi le panel de gènes analysés chez les patients atteints de CP en attendant la publication d'études prospectives pour améliorer la prise en charge des patients et de leur famille.

x28712 : Le syndrome de Leigh dû à des variants pathogènes dans le gène LRPPRC n'est pas restreint à la population québécoise : description d'un nouveau patient d'origine française

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Elise LEBIGOT CHAUDRY (1), Pauline Gaignard (2), Alexa GARROS (3), Klaus DIETERICH (4), Gaëlle Hardy (5)

1. Service biochimie, Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN BICETRE, France
2. Service biochimie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, France
3. Neuropédiatrie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
4. Génétique, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
5. Institut de Biologie Pathologie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : LRPPRC, Syndrome de Leigh, complexe IV

Résumé :

Les déficits en complexe IV de la chaîne respiratoire se traduisent souvent par un syndrome de Leigh. Leur origine génétique est double car les protéines du complexe sont codées par le génome nucléaire et par l'ADN mt. Les gènes mutés sont habituellement ceux codant les protéines de structure (gènes *COX* et *MT-CO*) ou d'assemblage (*SURF1*). D'autres gènes ont été mis en cause plus récemment, dont ceux codant des protéines régulatrices de la transcription et la traduction des protéines de structure comme la protéine LRPPRC (*Leucine-rich in pentatricopeptide repeat containing*). Le déficit en LRPPRC a été identifié initialement chez des sujets originaires du Québec, qui portaient tous le variant c.1061C > T, p.(Ala354Val), à l'état homozygote et présentaient un syndrome de Leigh dans les premiers mois de vie associé à des décompensations métaboliques sévères (Omim#220111). Depuis, seulement quelques patients originaires d'autres continents et porteurs d'autres variants ont été décrits.

Nous rapportons le cas d'un patient du sud de la France. Ce garçon né prématuré à 32 SA a présenté un retard de croissance intra-utérin harmonieux sévère, un oligoamnios et un ralentissement du rythme cardiaque, sans anoxie périnatale ni infection néonatale. Une maladie métabolique a été suspectée devant une hyperlactatémie permanente avec hyperpyruvicémie, hyperlactatorachie, cétonémie paradoxale. L'IRM cérébrale a montré un élargissement des espaces péri-cérébraux au niveau des vallées sylviennes. L'EEG réalisé au même âge était sans figure pathologique, avec des tracés bien organisés, mais immatures en regard du terme théorique. La croissance restait régulière mais fragile. A l'âge de 9 mois, l'enfant est amené aux urgences suite à un comportement inhabituel et l'apparition d'épistaxis évoluant vers une défaillance respiratoire et circulatoire, un coma puis le décès.

Une cytopathie mitochondriale ou une anomalie du carrefour du pyruvate étant suspectées, le séquençage de l'ADNmt et d'un panel de 210 gènes a été réalisé. Deux variants hétérozygotes composites ont été identifiés dans le gène *LRPPRC* : le variant « québécois » c.1061C > T (classe 5) et un variant d'épissage de signification inconnue (VSI) (c.1677+3A > T). Les études fonctionnelles ont mis en évidence une baisse de l'activité du complexe IV dans les fibroblastes et le muscle et une diminution de la quantité de complexe IV dans les fibroblastes. L'étude du cDNA a montré un ARNm instable dégradé par le mécanisme nonsense-mediated decay sur l'allèle porteur du variant intronique. Les études fonctionnelles ont donc permis de reclasser le VSI en variant de classe 4 et de poser le diagnostic de déficit en LRPPRC chez cet enfant. En 2021, le couple a ainsi pu bénéficier d'un DPN rassurant pour cette pathologie. Notre cas rapporte une cause rare de syndrome de Leigh dans la population française et rappelle l'intérêt de la préservation de tissu pour les études fonctionnelles de validation de VSI en post-mortem.

Pièce jointe : résumé poster LRPPRC_0210-EL_PG.doc

x28714 : Traitement bio-informatique pour l'analyse des effets pléiotropiques dans les GWAS avec GCPBayes

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pierre-Emmanuel Sugier (1, 2), Yazdan Asgari (2), Taban Baghfalaki (2, 3), Thérèse Truong (2), Benoit Lique (1, 4)

1. Laboratoire de Mathématiques et de leurs Applications de Pau, Université de Pau et des Pays de l'Adour, Anglet, France

2. CESP (Center for Research in Epidemiology and Population Health), INSERM, Paris-Saclay University, Paris-Sud University, Gustave Roussy, Villejuif, France

3. Tarbiat Modares University, Department of Statistics, Faculty of Mathematical Sciences, Tehran, Iran

4. Department of Mathematics and Statistics, Macquarie University, Sydney, Australie

Mots clefs : Pléiotropie, GWAS, GCPBayes, Pipeline, Gene, Pathway

Résumé :

Les analyses d'association pangénomiques (GWAS) qui se concentrent sur les associations entre un phénotype et plusieurs millions de marqueurs génétiques (SNPs) testés de manière indépendante ont permis d'identifier individuellement des centaines de milliers de SNPs associés à de nombreux phénotypes complexes, comme les cancers, permettant ainsi de mieux comprendre comment les variants génétiques communs peuvent affecter les maladies humaines. L'une des découvertes majeures de l'ère GWAS est que la pléiotropie – le fait qu'un même gène influence plusieurs phénotypes – est très répandue dans les maladies complexes chez l'Homme. Un nombre toujours croissant de résultats de GWAS sont mis à disposition de la communauté scientifique. Ainsi, combiner les résultats des GWAS sur différents phénotypes pourrait permettre d'identifier de nouvelles associations de phénotypes pléiotropes (1). De plus, l'incorporation d'information biologique connue telle que la structure de groupe (gène ou voie biologique) a montré un certain succès dans les approches classiques de GWAS.

Notre équipe a développé récemment une méthode permettant de détecter des effets pléiotropiques entre différents phénotypes à la fois au niveau des SNPs, mais également au niveau de groupes de SNPs tels que des gènes ou voies biologiques, à partir des résultats de GWAS (2). Un package R, appelé GCPBayes (Group-level Bayesian Meta-Analysis for Studying Cross-Phenotype Genetic Associations) a été également développé et sera prochainement disponible sur CRAN (<http://github.com/tbaghfalaki/GCPBayes>).

Nous proposons de présenter un pipeline de traitement statistique sous R permettant l'analyse de la pléiotropie à l'aide de GCPBayes et à partir de données GWAS. . Ce pipeline comprend l'identification des erreurs dans les données GWAS à l'aide du package CheckSumStats (<http://github.com/MRCIEU/CheckSumStats>) , une étape d'uniformisation des allèles des SNPs entre les différents datasets et l'annotation des SNPs aux gènes, puis aux voies biologiques. Nous proposons également différentes solutions d'afin d'optimiser les temps de calculs.

Afin d'illustrer notre approche, le pipeline d'analyse que nous avons développé est actuellement appliqué à l'étude des effets génétiques partagés entre différents cancers. Les résultats préliminaires issus de ces analyses pourront être présentés.

1. Hackinger S, Zeggini E. Statistical methods to detect pleiotropy in human complex traits. *Open biology* 2017;7(11):170125.

2. Baghfalaki T, Sugier P-E, Truong T, Pettitt A.T, Mengersen K, Lique B. Bayesian meta-analysis models for cross cancer genomic investigation of pleiotropic effects using group structure. *Statistics in Medicine* 2021;40(6):1498-1518.

Pièce jointe : PESugier_AssisesGenetique_Abstract_Pleiotropy_GWAS_GCPBayes_Pipeline.docx

x28715 : Nouveaux variants pathogènes dans l'exon 7 du gène PUF60 : à propos de 2 familles.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marie Massier (1), Emilie Landais (1), Céline Poirsier-Violle (1), Marta Spodenkiewicz (1), Clémence Jacquin (1), Lucas Hérisant (1), Martine Doco-Fenzy (1)

1. Génétique, CHU Reims, Reims, France

Mots clefs : Exome, gène PUF60, syndrome malformatif, retard de croissance, déficience intellectuelle, retard de développement, dysmorphie faciale

Résumé :

Cas rapportés :

Deux patients non apparentés, un garçon de 11 ans et une fille de 3 ans, présentent un tableau clinique similaire avec un retard de croissance pré- et post-natal associé à une microcéphalie pour l'un d'eux, un retard des acquisitions prédominant sur le langage, des difficultés alimentaires importantes, des malformations cardiaques (tétralogie de Fallot et communication inter-ventriculaire), ainsi que des traits dysmorphiques semblables.

L'analyse de l'exome a mis en évidence chez les deux patients un variant à l'état hétérozygote dans l'exon 7 du gène *PUF60* (Poly-U-binding splicing Factor) (NM_014281). Pour le premier patient, le variant frameshift c.592dup (p.I198NfsTer6) est *de novo*. Le deuxième patient est porteur du variant non sens c.577C>T (p.Q193Ter), hérité de la mère qui présente un retard de croissance sans déficience intellectuelle. Le variant est *de novo* chez elle.

Discussion :

Le gène *PUF60* code un facteur d'épissage, qui participe à la reconnaissance du site donneur d'épissage 3'. L'haploinsuffisance du gène *PUF60*, liée à un SNV ou un CNV, est responsable du syndrome Verheij décrit chez 31 patients dans la littérature. Le syndrome est principalement caractérisé par un retard de développement, un retard de croissance anté et post-natal, une microcéphalie, des difficultés alimentaires, des malformations cardiaques, rénales, ophtalmiques, vertébrales, et une dysmorphie faciale reconnaissable. Ici, nous rapportons deux nouveaux variants, classe ACMG 5, touchant l'exon 7 du gène *PUF60* chez deux patients avec un phénotype compatible avec le syndrome Verheij, et chez un apparenté paucisymptomatique, qui permettent d'agrandir la cohorte de patients rapportés.

x28718 : Trisomie partielle 3p avec duplication du gène *POU1F1* : Un nouveau gène candidat pour les anomalies de différenciation sexuelle

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Fatma Maazoun (1, 2), Malek Bouassida (1, 2), Yosra Lajmi (3), Imene Boujelbene (1, 2), Nourhène Gharbi (1, 2), Aziza Lebbar (3), Thouraya Kamoun (4), Jean-Michel Dupont (3), Hassen kamoun (1, 2), Fatma Abdelhedi (1, 2)

1. Service de génétique médicale, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine, Faculté de Médecine, Sfax, Tunisie
3. Laboratoire de cytogénétique constitutionnelle pré et postnatale, Hôpital Cochin, Paris, France
4. Service de pédiatrie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Mots clefs : Marqueur chromosomique surnuméraire, trisomie partielle 3p , ACPA , anomalie de différenciation sexuelle, gène *POU1F1*

Résumé :

La caractérisation moléculaire des anomalies de structures (équilibrées ou déséquilibrées) associées à un phénotype clinique a beaucoup contribué à la découverte de plusieurs gènes responsables de pathologie humaine. Cette caractérisation moléculaire, qui était laborieuse auparavant, est devenue plus facile avec le développement des techniques d'exploration pangénomiques de haut débit, à savoir l'analyse chromosomique sur puces à ADN (ACPA) et le séquençage de haut débit (NGS). Nous rapportons le cas de la caractérisation moléculaire fine par ACPA d'un marqueur chromosomique surnuméraire (MCS) et discutons son implication dans le phénotype de notre patient.

Il s'agit d'un garçon âgé de 13 ans, issu de parents consanguins, adressé pour épispadias incontinent avec petite verge enfouie coudée et tordue, opérée à 3 reprises avec lâchage. L'anamnèse note la notion d'échec scolaire. L'examen clinique note quelques traits dysmorphiques et un micropénis. Le bilan hormonal a révélé une testostéronémie et une LH basses, tandis que la FSH et l'œstradiol étaient normales. Le caryotype standard a montré la présence d'un MCS en mosaïque, soit la formule chromosomique suivante 47,XY+mar[31]/46,XY[29]. Les caryotypes des parents n'ont pas pu être réalisés. L'hybridation in situ fluorescente (FISH) avec les sondes centromériques (13,14,15,21,22) a montré qu'il ne s'agit pas d'un MCS originaire de l'un de ces chromosomes. Nous avons ainsi réalisé une analyse pangénomique par ACPA afin de déterminer la nature du marqueur et de chercher l'existence d'autres CNVs pathogènes. L'ACPA a mis en évidence la présence de deux duplications péricentromériques au niveau du chromosome 3. La première est localisée au niveau de la région 3p12.1p 11.1 et faisant 4 Mb ; la deuxième, localisée au niveau de la région 3q11.1q11.2, fait 851 KB uniquement. Aucun autre déséquilibre génomique n'a été mis en évidence.

En se basant sur les études in silico et les données de la littérature, nous suggérons que le gène ***POU1F1***, codant pour un facteur de transcription et impliqué dans le développement de la tige pituitaire et la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, pourrait être impliqué dans les anomalies de la différenciation sexuelle observées chez ce patient. De plus, il a été rapporté que les mutations homozygotes ou hétérozygotes au niveau du gène ***POU1F1*** entraînent un déficit combiné en hormones hypophysaires. Toutefois une analyse par exome dans le but d'éliminer la

présence de variants pathogènes qui pourraient être responsables du phénotype de ce patient semble être indispensable afin de conclure finalement à l'implication du gène ***POU1F1*** dans les anomalies de la différenciation sexuelle.

x28721 : Une mosaïque rare de syndrome de la Chapelle avec 3 clones : 45,X/45,psu dic(X)t(X ;Y)(p22.13 ;q11.221)/46,X,psu dic (X)t(X ;Y)(p22.13 ;q11.2)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Patrice Clement (1), François Vialard (2)

1. Unité de Génétique, Laboratoire Clement, Le Blanc Mesnil, France

2. Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique, CHI de Poissy, St Germain, Poissy, France

Mots clefs : Azoospermie, de la Chapelle, SRY+, mosaïque

Résumé :

Une mosaïque rare de syndrome de la Chapelle avec 3 clones : 45,X/45,psu dic(X)t(X ;Y)(p22.13 ;q11.221)/46,X,psu dic (X)t(X ;Y)(p22.13 ;q11.2)

Patrice CLEMENT, Nelly WAGNER, Jerome PFEFFER, Leman ROBIN, Arthur CLEMENT, Martine MONTAGNON, François VIALARD

Introduction : Chez les patients « 46,XX » SRY positif, il est aujourd'hui admis que leur caryotype est 46,X,der(X)t(X;Y)(p22.3;p11.2). Ceci est à l'origine d'une réversion complète du sexe avec des individus ayant un phénotype masculin normal. Ce phénotype s'associe à une azoospermie sécrétoire de type hypogonadisme-hyper gonadotrope. Or, certains articles ont souligné que ces hommes avaient une taille significativement diminuée par rapport à une population témoin. Une hypothèse serait donc que le réarrangement chromosomique serait plus complexe qu'attendu et être à l'origine de la réversion sexuelle et de la petite taille. Récemment, il a été montré une association avec une délétion du gène ARSE (Januel et al, abstract colloque ACLF)

Patient : Le patient de 27 ans consulte pour infertilité. Le patient mesure 1m63 pour 65kg. Suite au diagnostic d'une azoospermie, un caryotype est réalisé. Celui si retrouve une mosaïque associant 3 clones : 46,X,der(X) majoritaire à 70%, 45,X à 25% et 45,der(X) à 5%. Devant ce résultat, et afin de caractériser le der(X) une ACPA est réalisée et permet d'identifier un pseudo-dicentrique psu dic (X)t(X ;Y)(p22.13 ;q11.2), avec délétion du gène ARSE. Le résultat de l'ACPA (ref 46,XY) est : arr[GRCh38]Xp22.33p22.13(1-16640171)x0[0.05],Xp22.13q28(18194098_155232904)x2[0.70],

Yp11.32q11.221(1_18096418)x0[0.25],Yq11.221q12(16699218_28767604)x0,Yq12q12(59079666_59335913)x0[0.3]

Discussion : Nous rapportons ici un cas rare de mosaïque associant un clone anormale à 46 chromosomes et 2 clones à 45 chromosomes. De façon exceptionnelle, il est observée, au niveau sanguin, une nullosomie de la région Xp22.13p22.13, pour 5% des cellules. Or, il est communément admis que les nullosomie de grande taille ne sont pas viables et ne permettent pas le développement cellulaire. En ce qui concerne La petite taille observée chez ce patient « 46,XX » SRY+, celle-ci pourrait être le résultat de la combinatoire de la mosaïque de cellules à 45 chromosomes, et de la délétion du gène ARSE.

x28722 : Diagnostic génétique rapide des épilepsies monogéniques en néonatalogie

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Nicolas CHATRON (1), Audrey LABALME (1), Pierre-Antoine ROLLAT-FARNIER (2), Maxime VALLEE (2), Claire BARDEL (2), Marianne TILL (1), Damien SANLAVILLE (1), Gaetan LESCA (3)

1. Service de génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
2. Cellule Bioinformatique - Plateforme NGS, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
3. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : Epilepsie, Fast-NGS, diagnostic

Résumé :

Depuis 10 ans, les technologies de séquençage à haut débit (NGS) ont permis l'étude d'un plus grand nombre de gènes impliqués en pathologie dans un temps de plus en plus court. Le service de génétique du CHU de Lyon réalise depuis 2015 le diagnostic des épilepsies monogéniques par un panel aujourd'hui composé de 150 gènes développé dans le cadre du réseau national EPIGENE (panel PAGEM). Le rendement diagnostique de plus de 30% atteint 50% dans les épilepsies de la première année de vie. En plus du bénéfice à long terme, le diagnostic étiologique d'une épilepsie peut, en période néonatale, permettre d'adapter rapidement la prise en charge médicamenteuse et/ou de stopper les investigations complémentaires. Le résultat génétique doit pour cela être obtenu rapidement. Depuis début 2021, en réponse à une forte demande nous avons organisé une filière dite « d'urgence » nous permettant de rendre un résultat en 9 jours minimum (1 mois maximum) pour ce panel mais aussi en cas d'indication de séquençage d'exome en trio.

Parmi les 5 demandes reçues pour des nouveau-nés depuis l'ouverture de notre filière d'urgence, 3 ont abouti à un diagnostic (*SCN2A*, *KCNT1*, *KCNQ2*). Nous discuterons ces 5 résultats.

Dans le même temps le délai de rendu pour l'ensemble de la file active s'est considérablement réduit.

La publication récente d'un diagnostic génétique de déficit en vitamine B6 en moins de 18 heures chez un nouveau-né débutant une épilepsie à 5 semaines de vie laisse entrevoir une nouvelle réduction du délai de rendu avec un impact médical encore plus fort. Néanmoins, si ce rendu rapide permet une meilleure prise en charge, il réunit en un seul temps le diagnostic épileptique et le diagnostic génétique jusqu'alors révélé en des temps séparés. Les implications psychologiques de ce nouveau *timing* doivent être évaluées. Le bénéfice de ce progrès ne sera maximal qu'après la mise en place d'une nouvelle organisation du circuit de prise en charge.

Pièce jointe : Assises_Abstract_EPi.docx

x28724 : Etude de faisabilité technique de l'imagerie musculaire par échographie dans le dépistage échographique anténatal des arthrogryposes multiples congénitales - Projet FetUS

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marc ALTHUSER (1), Danielle TOURNADRE (1), Jérôme MASSARDIER (2), Anne EGO (3), Christine RAVIER FOLENS (4), Klaus DIETERICH (5, 6)

1. CPDPN Grenoble, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France
2. Service de Gynécologie Obstétrique, HCL, GH Sud, 69495 Pierre-Bénite, Lyon, France
3. Service de Santé Publique, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France
4. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France
5. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, La Tronche, France
6. Inserm, U1209, Institut Of Advanced Biosciences, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : Echographie de dépistage, arthrogryposes multiples congénitales, Amyoplasie

Résumé :

Contexte : Touchant 100-200 naissances en France/ an, les arthrogryposes multiples congénitales (AMC) regroupent des pathologies caractérisées par la limitation des mouvements à au moins deux niveaux articulaires. Leur pronostic fonctionnel et l'atrophie musculaire sont souvent sévères après la naissance. Les signes d'appel échographiques en routine sont non spécifiques (anomalies du liquide amniotique ou retard de croissance), peu sensibles (déformations articulaires), ou difficile à dépister du fait des contraintes de temps (diminution des mouvements fœtaux). Le dépistage échographique anténatal est donc peu efficace pour ces pathologies pourtant souvent d'une particulière gravité.

Objectifs : Evaluer la réalisation de l'échographie musculaire aux échographies anténatales entre 21-24SA pour le dépistage des atrophies musculaires, dans un échantillon de grossesses à faible risque et à haut risque d'AMC.

Méthode : Etude prospective non randomisée multicentrique régionale.

Critère de jugement principal : Taux de réalisation (succès) de l'ensemble des quatre coupes au niveau des extrémités en vue des mesures des distances « peau – aponévrose musculaire » et « aponévrose musculaire – périoste » entre 21-24SA.

Critères d'inclusion : Grossesse mono-embryonnaire entre 21-24SA ; femmes à « haut risque d'AMC » : diagnostic à l'échographie T1, T2, T3, d'une anomalie de position/ déformation, et/ou d'une anomalie des mouvements fœtaux.

Retombées attendues : 1/ Améliorer à moyen terme le dépistage anténatal des AMC en population générale, et dans un second temps éventuellement d'autres pathologies avec hypo/ akinésie fœtale sans arthrogrypose et 2/ donner des conseils plus précis en termes de causes et de pronostic aux couples, pouvoir discuter d'une interruption médicale de grossesse pour les formes les plus graves. L'étude a obtenu un financement à l'appel à projet de la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU Grenoble Alpes. Les premières inclusions sont prévues en

décembre 2021.

x28725 : Bilan de la pré-indication « Anomalies du développement, syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle » - Filière AnDDI-Rares

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Céline Dampffoffer (1), Laurent Demougeot (2), Yline CAPRI (3), Alain VERLOES (4), Jeanne AMIEL (5), Stanislas LYONNET (5), Rodolphe DARD (6), Sandra WHALEN (7), Andrée DELAHAYE-DURIEZ (8), Florence PETIT (9), Gilles MORIN (10), Benedicte Demeer (10), Alice Goldenberg (11), Nicolas GRUCHY (12), Sylvie Odent (13, 14), Annick TOUTAIN (15), Bertrand ISIDOR (16), Sandra MERCIER (16), Dominique BONNEAU (17), Séverine AUDEBERT-BELLANGER (18), Laetitia LAMBERT (19), Martine DOCO-FENZY (20), Elise SCHAEFER (21), Juliette PIARD (22), Massimiliano ROSSI (23), Sabine SIGAUDY (24), Isabelle MAREY (25), Christine FRANCANNET (26), Marine LEBRUN (27), Didier Lacombe (28), Marie-Line LACKMY-PORT-LIS (29), David Genevieve (30, 31), Brigitte Gilbert-Dussardier (32), Olivier PATAT (33), Laurence Faivre (34, 35)

1. Filière de santé AnDDI-Rares, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
2. Filière AnDDI-Rares, CHU de Dijon, Dijon, France
3. , Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , AP-HP Hôpital Robert Debré, Paris, France
4. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , Hôpital Robert Debré, Paris, France
5. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , Hôpital Necker-Enfants Malades, paris, France
6. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , CHU Poissy-Versailles, Poissy-Versailles, France
7. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , AP-HP Hôpital Armand Trousseau-Pitié Salpêtrière, Paris, France
8. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , AP-HP Hôpital Jean-Verdier, Bondy, France
9. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Nord-Ouest, CHU de Lille, Lille, France
10. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Nord-Ouest, CHU d'Amiens, Amiens, France
11. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Nord-Ouest, CHU de Rouen, Rouen, France
12. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Nord-Ouest, CHU de Caen, Caen, France
13. Centre de Référence des Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Service de génétique clinique, CHU de Rennes, Rennes, France
14. Filière de santé AnDDI-Rares, CHU de Rennes, Rennes, France
15. Centre de Référence Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs Région Ouest, CHU de Tours, Tours, France
16. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ouest , CHU de Nantes, Nantes, France
17. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ouest , CHU d'Angers, Angers, France
18. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ouest , CHU de Brest, Brest, France
19. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Est , CHU de Nancy, Nancy, France
20. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Est , CHU de Reims, Reims, France
21. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Est , CHRU de Strasbourg, Strasbourg, France
22. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Est , CHU de Besançon, Besançon, France
23. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CHU de Lyon, Lyon, France
24. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CHU de Marseille, Marseille, France
25. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CHU de Grenoble, Grenoble, France
26. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
27. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Est, CHU de St Etienne, St Etienne, France
28. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Ouest Occitanie Réunion, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
29. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Ile-de-France , CHU Guadeloupe, Pointe à Pitre, Guadeloupe

30. Centre de Référence des Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Département de génétique médicale, CHRU de Montpellier, Montpellier, France
31. Filière de santé AnDDI-Rares, CHRU de Montpellier, Montpellier, France
32. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Ouest Occitanie Réunion, CHU de Poitiers, Poitiers, France
33. Centre de Références Maladies Rares Labellisé « Anomalies du Développement et syndromes Malformatifs » (CLAD) Sud-Ouest Occitanie Réunion, CHU de Toulouse, Toulouse, France
34. Centre de Référence des Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, Centre de Génétique, CHU de Dijon, Dijon, France
35. Filière de santé AnDDI-Rares, CHU de Dijon, Dijon, France

Mots clefs : RCP, PFMG2025, pré-indications, AnDDI-Rares

Résumé :

AnDDI-Rares est la filière de santé nationale qui couvre les anomalies du développement (AD) associées ou non à une déficience intellectuelle (DI). Cela comprend plus de 5 000 maladies rares et touche environ 1.8 millions de personnes en France. AnDDI-Rares regroupe l'ensemble des acteurs français impliqués dans le diagnostic, le suivi, la prise en charge, la recherche et la formation de ces maladies.

En 2016, l'appel à projet du Plan Franc Médecine Génomique (PFMG 2025) est lancé. Destiné en premier lieu aux patients atteints de maladies rares et de cancer, le PFMG vise à intégrer le séquençage du génome en routine diagnostique et ainsi permettre aux patients de bénéficier d'une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique.

En décembre 2019, la pré-indication « Anomalies du développement, syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle » a été acceptée, permettant aux patients de la filière d'accéder au séquençage du génome sur les plateformes du PFMG. Le circuit de prescription est très structuré et nécessite notamment la discussion du dossier patient lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale (RCP). Les centres de la filière avaient déjà mis en place un réseau local de RCP. Ce réseau de 29 RCP a été accepté par le PFMG, permettant ainsi à la filière une flexibilité pour la prescription. Ainsi en octobre 2020 les prescriptions de la filière correspondaient à 33% du total des prescriptions réalisées. Le nombre de prescriptions est cependant hétérogène entre les centres. Les raisons sont multifactorielles, (i) organisationnelles (ouverture des comptes de e-prescription, acheminement des échantillons, attentes des assistants de prescription, etc.), (ii) des délais de rendu de résultats assez longs, (iii) une mauvaise compréhension du périmètre de la pré-indication, (iv) l'attente de l'ouverture de la pré-indication « Déficience intellectuelle » (acceptée en décembre 2019 mais avec une ouverture décalée dans le temps, en fonction des inclusions du projets pilote DEFIDIAG).

Le bilan de pré-indication « Anomalies du développement, syndromes malformatifs et syndromes dysmorphiques sans déficience intellectuelle » est positif et il sera grandissant avec la montée en charge des plateformes. L'accès au génome en première intention pour les patients atteints d'AD est une avancée majeure et devrait permettre de diminuer le nombre de patients en errance et impasse diagnostique.

**x28726 : Elaboration progressive des standards de contrôles qualités génomiques des séquences constitutionnelles produites
par AURAGEN**

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Quentin Charret (1), Seynabou Sall (2), Anne-Sophie Sertier (2), Valentin Klein (1), Anthony Ferrari (2), Yasmine Zerdoumi (2), Nicolas Pons (2), Anne Thomas (3), Damien Sanlaville (2), Alain Viari (2), Julien Thevenon (4), Virginie Bernard (4)

1. AURAGEN, GCS AURAGEN, grenoble, France
2. AURAGEN, GCS AURAGEN, Lyon, France
3. AURAGEN, GCS AURAGEN, Lyon, France
4. AURAGEN, GCS AURAGEN, Grenoble, France

Mots clefs : Génomique, AURAGEN, Contrôle qualité

Résumé :

Dans le cadre de la routine AURAGEN nous avons reçu en 2 ans 2094 prélèvements pour un séquençage germinale. Nous recevons majoritairement du sang (82%) mais aussi des ADN extraits (16%), des tissus de foetopathologie (2%).

Chaque librairie est analysée par de multiples contrôles qualité (QC) avant appel des variations et livraison du rapport de synthèse avec les variations à interpréter. Les QC généraux sont complétés par des mesures d'identitovigilance dont la détection de contaminations, des statistiques sur l'appel et les filtres de variations, et le pointage de défauts de couverture pour les gènes d'intérêts des filières de santé.

Un des critères déterminant pour établir la validité analytique de l'examen est la couverture par au moins 20 lectures alignées sur plus de 98% du génome primaire autosomal. Ce critère est nécessaire mais non suffisant. Il permet d'assurer un appel de SNV de qualité. L'appel de CNV requiert en plus de suivre une mesure de dispersion de la profondeur de séquençage comparable à la DLRS en ACPA. Les échantillons ayant i) un défaut de couverture et/ou ii) une distribution de la profondeur de séquençage anormale sont reséquencés avec, si requis, la demande d'un nouveau prélèvement pour permettre un appel de toutes les variations de qualité. Malgré une calibration des librairies avant séquençage, les contrôles qualité pré-séquencage ne permettent pas de dépister certaines librairies non conformes, pointées *a posteriori* du séquençage.

Une approche basée sur la détection de positions génomiques tri-alléliques identifie des contaminations par un autre ADN. En routine germinale AURAGEN, une contamination n'impacte pas l'appel des SNV/indels à 5% mais l'impacte au-delà de 10%, où elle crée et supprime des variations ponctuelles. Entre 5 et 10% l'attribution du génotype et la détermination de sa transmission sont impactés. Treize contaminations ont été identifiées (7 internes, 2 externes et 4 en investigation).

Les liens de parenté inter-individuels sont déterminés par la quantification de SNV communs partagés et comparés à la prescription. La majorité des prescriptions concerne des trios (77.8%), les liens de parentés sont contrôlés pour les duos, fratries et structures familiales complexes. L'absence de lien avec les autres dossiers est vérifiée pour les solos (3.5% des dossiers). En complément, le genre de l'individu est contrôlé par le ratio de profondeur de séquençage chrX/Y en dehors des régions pseudo-autosomales. Des alertes pointent i) des erreurs de genre dans les prescriptions (9), ii) des inversions d'échantillons (8) ou iii) des cas de perte mosaïques du chrY (3). Enfin, les génotypages pré et post séquençage sont comparés pour écarter une inversion entre 2 dossiers similaires.

AURAGEN a mis en place des QC bioinformatiques extensifs, robustes et automatiques sur les données de séquence produite afin d'instaurer un climat de confiance avec les praticiens participant à l'activité.

x28727 : Double occurrence de variants pathogènes de l'ADNmt : une cause de maladie mitochondriale sous-estimée

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

randa BENARBIA (1), Sonia BENSABER (1), Pierre-Louis BRASSART (2), David GOUDENEGE (1, 3), Valérie DESQUIRET-DUMAS (4, 3), Naïg GUEGUEN (4), Magalie BARTH (1), Marco SPINAZZI (5), Pierre LEBRANCHU (6), Patrizia AMATI-BONNEAU (4), Pascal REYNIER (4, 3), Vincent PROCACCIO (1, 3), Céline BRIS (1, 3)

1. Service de génétique, CHU d'Angers, Angers, France
2. Service de génétique, CHU d'Angers, Angers, France
3. MITOVASC – Equipe MITOLAB UMR CNRS 6214 - INSERM 1083, Université d'Angers, Angers, France
4. Service de Biochimie, CHU d'Angers, Angers, France
5. Service de neurologie, CHU d'Angers, Angers, France
6. Service d'ophtalmologie, CHU de Nantes, Nantes, France

Mots clefs : Maladies mitochondriales, ADNmt, NGS

Résumé :

Les maladies mitochondriales primaires font partie des pathologies métaboliques les plus fréquentes, avec une prévalence de 1/4300 dans la population. Parmi les causes génétiques identifiées, on retrouve actuellement plus de 90 variants pathogènes confirmés de l'ADN mitochondrial (ADNmt) dans les bases de données. Cependant, malgré un taux de mutation 20-25 fois supérieur à celui de l'ADN nucléaire, la cooccurrence de variants pathogènes de l'ADNmt semble rare dans la littérature, avec moins d'une vingtaine de cas décrits.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la prévalence des cooccurrences des variants pathogènes de l'ADNmt chez les patients adressés au laboratoire pour un diagnostic de maladie mitochondriale entre 2014 et 2020, grâce au séquençage systématique de la totalité de l'ADNmt par séquençage haut débit. Tous les patients avaient signé un consentement éclairé.

Les données du séquençage de l'ADNmt de 4800 patients ont été analysées. La cooccurrence de deux variants pathogènes confirmés a été identifiée chez 7 patients, issus de trois familles, soit 0,15% des patients. Chez une première famille présentant une histoire familiale de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), la présence de 2 mutations primaires de NOHL a été identifiée chez cinq membres : la m.11778G > A à des taux d'hétéroplasmie variables en fonction des patients et la m.14484T > C à l'état homoplasmique. Chez une patiente présentant une atrophie optique isolée, en plus du variant m.13042G > A à 34% identifié dans le sang, variant pathogène reporté dans ce phénotype, nous avons identifié la présence de la m.3243A > G, responsable du syndrome MELAS, à 7% dans les urines et 3% dans le sang. Enfin, chez une 3^{ème} patiente présentant une ataxie spinocérébelleuse, une faiblesse musculaire ainsi qu'une polyneuropathie sensitivo-motrice, la présence simultanée de la m.8344A > G à 57%, responsable du syndrome de MERFF, et de la m.3243A > G à 32% a été identifiée dans les urines. L'analyse de la ségrégation familiale a montré que seul le variant m.3243A > G était présent chez les autres membres de la famille.

Notre étude met en évidence que la cooccurrence de variants pathogènes de l'ADNmt n'est pas un évènement aussi rare que pouvait le laisser présager les données de la littérature. Elle confirme l'intérêt du séquençage total de l'ADNmt par séquençage haut débit plutôt que des approches ciblées pour permettre leur identification et ainsi améliorer le diagnostic en permettant d'expliquer des phénotypes complexes ainsi que le conseil génétique. Cette étude suggère également l'intérêt d'une analyse intégrative de l'ensemble des variants de l'ADNmt afin d'identifier la cooccurrence de variants rares ou l'influence des

variants d'haplogroupes mitochondriaux dans les maladies mitochondriales.

x28728 : Le syndrome d'aplasie du péroné-brachydactylie : à propos d'une observation rare

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Khawla Zerrouki (1), Fatima Ezzahra Aouni (1), Mohamed Belahcen (2), Mariam Tajir (1)

1. Laboratoire de Génétique Médicale, CHU Mohammed VI Oujda, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed Premier, Oujda, Maroc
2. Service de Chirurgie pédiatrique, CHU Mohammed VI Oujda, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed Premier, Oujda, Maroc

Mots clefs : Syndrome de Du Pan, Aplasie du péroné, Brachydactylie, BMPR1B, GDF5

Résumé :

Le syndrome d'aplasie du péroné-brachydactylie ou syndrome de Du Pan (OMIM : 228900) est une dysplasie acromésomélique rare caractérisée par une aplasie sévère du péroné associée à une brachydactylie complexe très caractéristique. Il a été décrit pour la première fois en 1924 par Du Pan qui a rapporté un cas isolé d'un garçon présentant un type complexe de brachydactylie associé à une absence bilatérale du péroné. Depuis cette publication, moins de 30 cas ont été rapporté dans la littérature. Cette affection se caractérise par un aspect normal de la tête et du tronc et un développement psychomoteur normal. Le syndrome de Du Pan est transmis selon un mode autosomique récessif. Deux gènes ont été rapporté dans la littérature étant responsables du syndrome, le gène *BMPR1B* situé en 4q22.3 et le gène *GDF5* situé en 20q11.22.

Nous rapportons dans ce travail une observation rare d'une famille marocaine consanguine avec deux enfants atteints, adressée en consultation de génétique médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI d'Oujda pour un syndrome malformatif. Les signes cliniques incluant des membres courts, une déformation des genoux avec une déviation latérale des pieds, une dysplasie des mains et des pieds, une brachydactylie sévère avec des doigts et des orteils très hypoplasiques « en forme de boule », ainsi que des signes radiologiques montrant une aplasie du péroné et une incurvation du tibia nous ont permis de retenir le diagnostic du syndrome de Du Pan.

A travers ce travail, nous soulignons le rôle du généticien dans le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie, ainsi que dans l'élaboration d'un conseil génétique adéquat.

x28729 : RaDiCo, le programme de recherche national sur les cohortes maladies rares en 2021

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Serge Amselem (1), Sonia Gueguen (2), Jérôme Weinbach (2), Annick Clement (2), Paul Landais (2)

1. INSERM U933, Hôpital Trousseau, PARIS, France

2. INSERM U933, Hôpital Trousseau, Paris, France

Mots clefs : RaDiCo, cohortes maladies rares, plateforme maladies rares, recherche clinique, recherche translationnelle

Résumé :

Background Rare diseases (RDs) affect nearly 3 million people in France and at least 26-30 million people in Europe. These diseases, which represent a major medical concern, are mainly of genetic origin and account for more than one third of all deaths occurring during infancy. In this context, there are needs for coordinated information on RDs at national/international levels, based on high quality sharable data. The RaDiCo (Rare Disease Cohorts) program, which has been selected by the "Cohorts" call from the "Programme Investissements d'Avenir" (PIA1) received its initial funding in 2012. The main objective of this program coordinated by Inserm was to create a national operational platform dedicated to the development, within a research framework, of several RD e-cohorts that meet strict criteria of excellence. The RD e-cohort projects were selected through a RaDiCo's national call in 2014 (international evaluation-success rate: 25%). Depending on cohorts, the objectives were to describe the natural history of the studied RD(s), identify the underlying disease genes, establish phenotype-genotype correlations, decipher their pathophysiology, assess their societal/medico-economic impact, and/or identify patients eligible for new therapeutic approaches.

Results A platform equivalent to an infrastructure has been set up ex-nihilo. It pools all the resources needed for implementing within an industrialization framework a RD database. Constructed on the "cloud computing" principle, the platform, which relies on an original Information System (IS), is in compliance with the European directive on General Data Protection Regulation (GDPR), ensuring a continuous monitoring of data quality. As of September 2021, more than 6000 patients have been included within 13 RD e-cohorts covering 67 diseases integrated in 10 European Reference Networks and contributing to the European Joint Program on RDs. Several original results published in ~40 peer-reviewed international journals have been obtained in relation with the secondary objectives of the cohorts. They deal with discovery of new disease genes, assessment of treatment management, deciphering the underlying pathophysiological mechanisms, diagnostic approaches, genotype-phenotype relationships, development of questionnaires relative to disease burden, or methodological aspects.

Conclusion The RaDiCo program promotes the collection of RD data of different types for epidemiological and clinical research purposes in connection with basic and translational research. The RaDiCo platform offers a common core of services to ensure installation and follow-up of RD e-cohorts, as well as an IS that, as it can drive a virtually unlimited number of e-cohorts, has become the base of the IS of the "France Cohortes" Inserm unit that includes cohorts of common disorders and population-based cohorts. Currently, 13 RD e-cohorts are implemented in RaDiCo and other national, European and international cohorts are targeted.

x28730 : Analyse en NGS des points de cassures dans des remaniements chromosomiques chez des femmes avec une insuffisance ovarienne prématurée

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Samira Ahmed-Elie (1), Marie France Portnoï (1), Jean Pierre Siffroi (1), Sophie Christin-Maitre (2), Caroline Schluth-Bolard (3, 4)

1. UF Génétique chromosomique, Hôpital Armand Trousseau - APHP Sorbonne Université, Paris, France
2. Endocrinologie, Diabétologie et Endocrinologie de la reproduction, Hôpital Saint-Antoine - APHP Sorbonne Université, Paris, France
3. Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
4. INSERM U1028, CNRS UMR5292, UCBL1, GENDEV Team, Neurosciences Research Center of Lyon, Bron, France

Mots clefs : IOP, NGS, translocation (X;autosome)

Résumé :

Introduction :

Le diagnostic d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est retenu chez une femme lorsqu'elle présente une aménorrhée ou une spanioménorrhée survenant avant l'âge de 40 ans, avec un taux de Follicle-Stimulating Hormone (FSH) supérieur à 25 UI/L, à deux reprises, à 4 mois d'intervalle et un taux d'estradiol bas (Webber et al., Hum Reprod. 2016;31:926-37). L'IOP survient chez 2 à 4% des femmes (Webber et al. 2016). Elle est le plus souvent secondaire à un épuisement trop rapide du stock des follicules ovariens. Il est classique de distinguer les étiologies iatrogènes et les étiologies génétiques. Les principales étiologies génétiques d'IOP sont les anomalies du caryotype, incluant le syndrome de Turner, ainsi que la prémutation du gène FMR1.

La mise en évidence d'une translocation (X;autosome) est une situation rare lors des bilans d'IOP. Le clonage positionnel des points de cassures chromosomiques, par des techniques de FISH, semble montrer que ceux-ci surviennent dans des régions pauvres en gènes sur le chromosome X (Portnoï et al., Hum Reprod. 2006;21:2329-34). Les points de cassure autosomiques semblent, quant à eux, concerner des régions aléatoires sur l'autosome en question, bien que l'expérience du laboratoire montre une fréquence particulièrement élevée de points de cassure dans de grandes régions d'hétérochromatine telles que les constriction secondaires des chromosomes 1, 9 et 16.

Les objectifs de notre étude étaient d'améliorer le diagnostic en étudiant en NGS les points de cassure des translocations entre le chromosome X et un autosome chez des patientes présentant une IOP et ainsi pouvoir identifier de nouveaux gènes impliqués dans cette pathologie.

Méthodes :

Après une analyse du caryotype ayant permis de mettre en évidence la translocation, nous avons analysé en NGS, par une stratégie de séquençage génome entier (WGS) paired-end (Schluth-Bolard et al., J Med Genet. 2019;56:526-535), l'ADN de 7 patientes présentant une IOP.

Résultats et conclusion :

Ce travail a confirmé la faisabilité de la détermination en WGS des points de cassure chromosomique dans des remaniements chromosomiques équilibrés en cytogénétique, associés à un phénotype anormal. Il n'a cependant pas permis de mettre en évidence des gènes connus qui seraient interrompus par un point de cassure et qui expliqueraient l'IOP chez les patientes étudiées. Certains points de cassure sur les autosomes n'ont pas pu être identifiés du fait de leur localisation dans des zones hétérochromatiques. Il faut cependant noter qu'un même gène situé en Xq22.3, *IL1RAPL2*, est interrompu dans deux translocations indépendantes, une t(X;11) et une t(X;2). Ce gène n'est pas rapporté en pathologie mais son rôle dans la genèse d'une IOP mériterait d'être étudié. De plus, les gènes *STK33*, *ERC2* et *NTRK2*, du fait de leur profil d'expression (ovaire, hypophyse) semblent être des candidats intéressants et devront être validés par des études ultérieures.

x28731 : Un nouveau cas de PIGT-CDG secondaire au variant homozygote Arg507Trp supportant l'hypothèse du phénotype épileptique modéré des variants de la région C-terminale

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Ikhlal Ben Ayed (1, 2), Olfa Jallouli (3, 4), Manel Guirat (1), Salma Mallouli (3, 4), Amal Souissi (2), Fakher Frikha (2), Fatma Kamoun (3, 4), Abdelaziz Tlili (5, 6), Sarah Weckhuysen (7), Saber Masmoudi (2), Chahnez Triki (3, 4)

1. Service de Génétique Médicale, Hôpital Hedi Chaker, sfax, Tunisie
2. Laboratoire des Procédés de Criblage Moléculaire et Cellulaire (LPCMC) LR15CBS07, Centre de Biotechnologie de Sfax, Sfax, Tunisie
3. Service de Neuropédiatrie, Hôpital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie
4. Laboratoire de recherche de Neuropédiatrie LR19ES15, Université de Sfax, Sfax, Tunisie
5. Department of Applied Biology, College of Sciences, University of Sharjah, Sharjah, Émirats arabes unis
6. Human Genetics and Stem Cell Laboratory, Research Institute of Sciences and Engineering, University of Sharjah, Sharjah, Émirats arabes unis
7. Service de neurologie, Hôpital universitaire, Antwerp, Belgique

Mots clefs : PIGT-CDG, Déficit congénital de la glycosylation, Gène PIGT, Arg507Trp, Corrélation génotype-phénotype, Epilepsie

Résumé :

Les variants pathogènes du gène *PIGT* (Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class T, OMIM#610272) sont responsables d'un déficit Congénital de la glycosylation (CDG) connu sous le nom du syndrome Multiple Congenital Anomalies-Hypotonia-Seizures 3 (MCAHS3, OMIM 615398). Concernant le phénotype épileptique, différents types de crises ont été signalés et la majorité des patients souffrent d'une épilepsie rebelle pharamco-résistante.

Nous rapportons un nouveau cas de PIGT -CDG secondaire un variant probablement pathogène faux sens c.1519C > T (p.Arg507Trp) identifié par exome clinique (ACMG: PM2;PM5;PP3; PP2). Il s'agit d'une patiente de la région Nord-Afrique, explorée dans le cadre du projet SEED « Strengthening the sfax university Expertise for Diagnosis and management of Epileptic Encephalopathies », présentant une hypotonie globale, un nystagmus horizontal depuis la période néonatale avec l'apparition de crises épileptiques à l'âge de 4 mois sans facteurs déclenchants à type de clonies péri-buccales et oculaires et des clonies de l'hémicorps droit. L'IRM cérébrale, réalisée à l'âge de 14 mois, a révélé une atrophie sévère des hémisphères cérébraux avec une légère hypoplasie cérébelleuse. Contrairement à la majorité des patients rapportés, notre patiente présente bonne réponse sous bithérapie (valproate de sodium et vigabatrine) aux antiépileptiques (moins d'une crise/15 jours) laissant suggérer une corrélation génotype-phénotype pour cette entité.

Cette hypothèse de corrélation a été précédemment avancée par deux études en rapportant ensemble 24 individus portant le même variant Val528Met à l'état homozygote ou hétérozygote composé associé à une évolution favorable chez tous patients ayant un début d'épilepsie considérablement plus tardif avec une bonne réponse thérapeutique (Bayat et al. 2021, Jezela-Stanek et al. 2020). Étant donné que la plupart de ces patients sont d'origine caucasienne/polonaise et porteurs du même variant Val528Met, une conclusion définitive concernant cette corrélation génotype-phénotype reste limitée.

Nous rapportons ici un nouveau cas de PIGT-CDG associé à un phénotype modéré en rapport avec un autre variant Arg507Trp rapporté pour la première fois à l'état homozygote. Fait intéressant, nous avons constaté que les deux variants Val528Met et Arg507Trp, associées à un phénotype moins sévère, sont situées dans la région C-terminale de la protéine PIGT alors que les

variants associées à un phénotype sévère, Glu237Gln, Thr183Pro, Glu184Lys et Gly360Val, sont situés dans la région N-terminale de la protéine PIGT pouvant perturber son interaction avec les autres composants du complexe glycosylphosphatidylinositol transamidase (GPI-TA) tel que le pont disulfure PIGT-Cys182 /PIGK-Cys92.

Mieux caractériser l'interaction entre les différents composants du complexe aidera certes à comprendre les bases moléculaires de la variabilité phénotypique de l'entité PIGT-CDG.

x28732 : Intérêt du séquençage d'exome suivi d'ACPA haute densité : cas d'une famille avec ataxie cérébelleuse**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Morgane Plutino (1), Cécile Rouzier (1), Sylvie Bannwarth (1), Perrine Charles (2), Jean-Philippe Azulay (3), Véronique Paquis-Flucklinger (1), Samira Ait-el-Mkadem (1)

1. Service de génétique médicale, Centre de référence des maladies mitochondriales , CHU de Nice - Université Côte d'Azur, CNRS, INSERM, IRCAN, Nice, France
2. Département de génétique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
3. Service de Neurologie, Hôpital La Timone, Marseille, France

Mots clefs : ACPA, WGS, SYNE1, ataxie cérébelleuse**Résumé :**

Les ataxies cérébelleuses héréditaires forment un groupe hétérogène et complexe de maladies neurodégénératives ou neurodéveloppementales. Le séquençage haut débit a considérablement augmenté le rendement diagnostique (17% par panel de gènes ciblés et 36% par exome (Galatolo et al., 2018)). Mais ces techniques ont certaines limites, ils détectent difficilement les variations du nombre de copies ou CNV, et les variants pathogènes dans des régions introniques sont hors cibles de capture. Le séquençage du génome entier (Whole Genome Sequencing ou WGS) permet de s'affranchir de ces limites mais son coût élevé et son analyse n'est pas encore à la portée de tous les laboratoires hospitaliers ou dans toutes les indications.

Nous proposons ici un exemple alternatif avec l'apport de l'Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) Haute Résolution (HR) dans le diagnostic d'ataxie cérébelleuse héréditaire dans une famille pour laquelle le séquençage de l'exome seul a été non concluant. Cependant, il a permis d'identifier un variant non-sens dans le gène *SYNE1*. Ce gène code pour la « spectrin repeat containing nuclear envelope protein » et est responsable d'une ataxie cérébelleuse héréditaire de transmission autosomique récessive. Ce diagnostic étant compatible avec la clinique que présentent nos patients, nous avons recherché un deuxième évènement et réalisé une ACPA haute résolution qui nous a permis d'identifier une délétion dans le gène *SYNE1* en trans avec le variant non-sens. Les deux variants ségrégent parfaitement avec la maladie dans cette famille. Nous présenterons nos résultats et nous discuterons de l'apport de l'ACPA HR et sa place avec l'arrivée du WGS.

Pièce jointe : Syne1 assises.docx

x28733 : Intégration des informations génomiques dans un rapport de synthèse, évolutions et évaluation après 18 mois de rendus de résultats

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Valentin Klein (1), Virginie Bernard (2), Alexandre Astier (2), Quentin Charret (1), Anne-Sophie Sertier (3), Anthony Ferrari (3), Consortium AURAGEN (4), Damien Sanlaville (3), Alain Viari (3), Julien Thevenon (2)

1. AURAGEN, GCS AURAGEN, grenoble, France
2. AURAGEN, GCS AURAGEN, Grenoble, France
3. AURAGEN, GCS AURAGEN, Lyon, France
4. GCS AURAGEN, GCS AURAGEN, Grenoble, France

Mots clefs : Génomique, AURAGEN, Interprétation

Résumé :

Dans le cadre du plan France médecine génomique 2025, il est demandé de mettre en place une organisation innovante d'accès au diagnostic des maladies rares basé sur le séquençage de génome et son analyse bioinformatique. Plusieurs consortiums internationaux travaillent à définir les standards de cet examen comme les recommandations de prescription, les critères de validité analytique, d'interprétation. Toutefois, il n'existe pas de standard établi concernant l'interprétation des variations génomiques pour le diagnostic de maladies rares mendéliennes.

AURAGEN élabore un système visant concentrer de manière synthétique les informations marquantes d'un examen de type génome entier (WGS) dans un périmètre diagnostic. Ce système établit une synthèse automatisée venant en support des autres outils de l'interprétation tels que l'outil de prescription permettant d'accéder aux informations cliniques, l'interface de tri de variations, l'interface de visualisation des variations et alignements.

Cette synthèse est composée de différentes sections résumant : (i) les informations cliniques, (ii) les contrôles qualité généraux, (iii) les variations ponctuelles d'intérêt, (iv) les variations du nombre de copie (CNV) d'intérêt, (v) les variations de structure d'intérêt, (vi) les variations complexes d'intérêt, (vii) les gènes cumulant différents types de variations, (viii) le contrôle qualité détaillé des gènes d'intérêt. Un matériel et méthode détaillé permet une transparence complète et la mesure de l'impact des actions réalisées sur les données.

Disposer d'une synthèse d'examen n'est pas la pratique actuelle en génétique médicale, c'est pourquoi ce système est doublé d'une interface de tri de variations où le praticien peut personnaliser des filtres combinés sur les données génomiques. Au fur et à mesure des mois, ce rapport de synthèse évolue grâce aux retours des praticiens d'AURAGEN.

Sur la période mai 2020-septembre 2021, sur 106 variations rendues au prescripteur correspondant, 104 étaient présentes dans ce rapport de synthèse avec les paramètres actuels. Plus en détail, le rapport de synthèse rapporte 83/85 des variations ponctuelles codantes, 4/4 des variations introniques profondes, 14/14 des CNV, 2/2 des SV équilibrés, 1/1 disomie. Les deux variations non retrouvées sont : (i) une variation de prédisposition non mendélienne et (ii) une situation de diagnostic sans lien avec la prescription initiale mais connu de la famille.

En conclusion, le rapport de synthèse proposé par AURAGEN apporte une aide pour le biologiste qui

interprète les données génomiques. Nous pensons également que ce rapport de synthèse permettra une meilleure reproductibilité de l'interprétation génomique sur cet examen complexe et nouveau. Nous continuerons à améliorer les paramètres de tri et curation et l'évaluation de l'utilité de ce support en soin courant.

x28734 : Variabilité phénotypique des variants hémizygotes de BCOR : deux nouvelles observations

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Adel Ounnas (1), Frederic Auber (2), François Nobili (3), Daniel Amsallem (4), Estelle Marcoux (5), Juliette Piard (6), Elise Boucher-Brischoux (6)

1. centre de génétique humaine/génétique clinique, chu de besançon, besançon, France
2. Service de Chirurgie Pédiatrique, chu de besançon, Besançon, France
3. Médecine pédiatrique, Unité de Néphropédiatrie, chu de besançon, Besançon, France
4. Médecine pédiatrique, Unité de Neuropédiatrie, chu de besançon, Besançon, France
5. Médecine pédiatrique, Hôpital Nord Franche Comté, Trévenans, France
6. centre de génétique humaine/génétique clinique, chu de besançon, Besançon, France

Mots clefs : Mots clés : BCOR, microphthalmie syndromique de type 2, phénotype clinique, lié à l'X

Résumé :

Les variations hémizygotes du gène *BCOR* (*BCL6* Corepressor) sont responsables du syndrome de Lenz aussi appelé microphthalmie syndromique de type 2 chez les sujets de sexe masculin. La microphthalmie syndromique de type 2, est une pathologie poly-malformative, de transmission récessive liée à l'X, caractérisée par une microphthalmie unie ou bilatérale ou une anophtalmie, une microcéphalie, une déficience intellectuelle, une malformation des oreilles, une atteinte osseuse notamment des extrémités (syndactylie, clinodactylie du 5ème doigt, synostose radio-ulnaire) et des anomalies urogénitales.

A ce jour, les données cliniques de 13 patients ont été publiées dans la littérature. Nous rapportons ici 2 nouvelles observations permettant d'élargir le spectre phénotypique de cette affection.

Le premier cas, est un garçon de 7 ans, adressé à l'âge de 15 mois pour le bilan diagnostique de son syndrome poly-malformatif comprenant une communication inter-auriculaire, un pied bot varus équin droit et une malformation anorectale opérés (anus fistulisé antéposé). A l'examen clinique, on note également une microcéphalie, un pterygium colli, un pectus carinatum, une ectopie testiculaire bilatérale, une clinodactylie du 5ème doigt bilatéral, une brachydactylie, des pieds larges et une fossette sacrococcygienne. Le séquençage de l'exome a retrouvé le variant d'épissage probablement pathogène c.3503-1G > A, p. () du gène *BCOR*, à l'état hémizygote.

Le deuxième cas est un patient de 11 ans, adressé à l'âge de 7 ans pour le bilan diagnostique d'un syndrome poly-malformatif associé à un retard global du développement. A l'examen clinique, on observe une anophtalmie bilatérale, une tetraphalangie de l'index gauche, une oligodontie de l'arcade dentaire supérieure, une ectopie testiculaire gauche. Il présente aussi une dysplasie rénale bilatérale avec méga-uretère et méga vessie, un méningocèle sur un canal crânio-pharyngien, un pan-hypopituitarisme sur une agénésie hypophysaire et hypoplasie de la tige pituitaire. Le séquençage de l'exome a révélé la présence d'un variant pathogène faux sens c.254C > T, p. Pro85Leu situé sur l'exon 4 du gène *BCOR*, à l'état hémizygote. Dans les deux cas les mères sont conductrices et asymptomatiques.

Ces deux nouvelles observations permettent d'élargir le spectre clinique de cette affection en décrivant notamment l'association à un pan-hypopituitarisme et l'absence d'atteinte ophtalmologique dans certains cas. La dénomination microphthalmie syndromique paraît réductrice et nous suggérons d'utiliser préférentiellement le terme « affections liées à *BCOR* ».

Pièce jointe : Variabilité phénotypique des variants hémizygotes de BCOR.doc

x28736 : Syndrome de Bardet-Biedl: aspects cliniques et génétiques de quatre cas Marocains.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

maria mansouri (1), Fatimazahrae Bouzid (2), Ioubna Soufian (3), Nisrine Aboussair (4, 5)

1. service de génétique Centre de recherche clinique, CHU Mohamed VI Marrakech, marrakech, Maroc
2. Service de génétique Centre de recherche clinique, CHU med VI Marrakech, marrakech, Maroc
3. service de marrakech, centre de recherche clinique, CHU mohamed VI, marrakech, Maroc
4. Service de génétique, Centre de Recherche Clinique, CHU med VI Marrakech, marrakech, Maroc
5. Faculté de médecine et de pharmacie de marrakech, , Université cadi ayyad, marrakech, Maroc

Mots clefs : Syndrome de Bardet-biedl, rétinopathie pigmentaire, hétérogénéité génétique

Résumé :

Le syndrome de Bardet-Biedl (SBB) est une ciliopathie entraînant une atteinte multiviscérale. Il est défini par une combinaison de signes et de symptômes : une obésité, une rétinopathie pigmentaire, une polydactylie post-axiale, une atteinte de la fonction rénale, un hypogénitalisme et des difficultés d'apprentissage. L'expression clinique est très variable d'un individu à l'autre. La plupart des signes sont présents chez une majorité de patients, mais seule la rétinite pigmentaire est constante après l'enfance.

À ce large spectre clinique s'associe une grande hétérogénéité génétique. Jusqu'à présent, 24 gènes ont été décrits; ils codent pour des protéines impliquées dans le développement et la fonction des cils primitifs. *BBS1* et *BBS10* sont les gènes les plus fréquemment impliqués, représentant respectivement environ 23 % et 15 % du génotype des patients avec le syndrome de Bardet-Biedl.

Nous rapportons les données cliniques de deux cas sporadiques et un cas familial avec un tableau typique du syndrome de Bardet-Biedl. Nos quatre patients présentent une rétinopathie pigmentaire, une obésité et une polydactylie post-axiale. Le retard psychomoteur a été présent chez nos quatre patients. Nous discutons à travers ce travail les aspects cliniques et génétiques du syndrome de Bardet-Biedl à travers la première série de malades du CHU de Marrakech.

x28738 : Evaluation des atteintes oro-myo-faciales et langagières chez les enfants avec arthrogryposes multiples congénitales

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Lorraine LACAZ (1), Elisabeth MAREY (1), Gipsy BILLY (2), Marjolaine GAUTHIER (2), Véronique BOURG (1), Klaus DIETERICH (3, 4)

1. Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatrique, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France

2. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France

3. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, La Tronche, France

4. Inserm, U1209, Institut Of Advanced Biosciences, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : arthrogryposes multiples congénitales, troubles oro-myo-faciaux, orthophonie

Résumé :

Contexte : L'Arthrogrypose Multiple Congénitale (AMC) est la conséquence d'une diminution des mouvements fœtaux. Le développement articulaire est alors fortement altéré et des déformations peuvent apparaître. Malgré un impact majeur sur la motricité globale au premier plan, les atteintes oro-faciales ou langagières sont souvent mentionnées chez les patients porteurs d'AMC. Néanmoins leur fréquence n'a pas été évaluée sur des cohortes pédiatriques (francophones) importantes.

Objectif : L'objectif était de mettre en évidence la fréquence des besoins en orthophonie chez tous les enfants porteurs d'AMC consultant au Centre de Référence Anomalies du Développement du CHU Grenoble-Alpes.

Patients et méthodologie : Les besoins en soins orthophoniques d'une cohorte historique de 137 patients d'âge pédiatrique a été étudiée à partir des données médicales issues des bilans multidisciplinaires pédiatriques du centre de référence. Cette fréquence a été comparée à celle mesurée à l'issue de l'évaluation orthophonique systématique proposée prospectivement à 17 patients sur la période de novembre 2020 à mars 2021. L'étude de type RNIPH a obtenu l'accord institutionnel.

Résultats : Les résultats obtenus montrent que la fréquence des atteintes oro-faciales et langagières s'élève à 31,39% pour la cohorte historique de la population pédiatrique du centre de référence. L'évaluation systématique prospective a montré une fréquence plus élevée notamment chez les enfants avec arthrogryposes distales (2/3 patients) et celles du 3^{ème} groupe étiologique (8/9 patients). En revanche, les enfants porteurs d'Amyoplasie avaient une fréquence de besoin en orthophonie plus faible (2/5 patients). Ces résultats renforcent notre hypothèse selon laquelle la fréquence du besoin en orthophonie est fortement influencée par l'étiologie de l'AMC. Également, l'évaluation orthophonique systématique a permis de décrire précisément les répercussions oro-myo-fonctionnelles que peuvent présenter ces enfants. Elles touchent notamment les fonctions telles que la succion, la déglutition, la mastication, l'articulation et le langage.

Conclusion : Cette recherche a permis de mettre en lumière l'intérêt d'une évaluation orthophonique systématique dans le cadre de l'AMC, et plus particulièrement pour les étiologies du 3^{ème} groupe. Elle permet également d'entamer la réflexion sur l'évaluation et par là-même sur la rééducation orthophonique de ces patients.

x28739 : Les variants pathogènes incidents du gène ATM sont spécifiques des formes familiales de cancer du sein et des ovaires**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Pierre Macquère (1), Sébastien Orazio (2), Françoise Bonnet (1), Natalie Jones (1), Virginie Bubien (1), Jennifer Chiron (3), Delfine Lafon (1), Emmanuelle Barouk-Simonet (1), Julie Tinat (4), Laurence Venat-Bouvet (5), Paul Gesta (6), Michel Longy (1), Nicolas Sevenet (7)

1. Unité d'oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux, France
2. Service de statistiques et d'épidémiologie, Institut Bergonié, Bordeaux, France
3. Unité de bioinformatique, Institut Bergonié, Bordeaux, France
4. Service de génétique médicale, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
5. Unité d'oncogénétique, CHU Limoges, Limoges, France
6. Service d'oncologie Centre Hospitalier de Niort 40 Avenue Charles de Gaulle 79021 NIORT CEDEX, CH Niort, Niort, France
7. Unité d'oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux cedex, France

Mots clefs : ATM, données incidentes, NGS, HBOC**Résumé :**

Introduction

Les variants pathogènes (PV) dans les principaux gènes de prédisposition au cancer ne sont identifiés que dans environ 15 % des cas de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire (HBOC). Avec l'utilisation de panels larges, le séquençage de nouvelle génération conduit à la caractérisation de variants incidents dans des gènes autres que ceux connus pour être associés au syndrome HBOC. Le but de cette étude était de déterminer si la survenue de mutations incidentes était spécifique à un phénotype.

Méthodologie

Sur une période de deux années, nous rapportons le profil mutationnel de 1812 patients, criblés par NGS avec une banque de capture comprenant 25 gènes, dont 14 impliqués dans le syndrome HBOC et 11 dans le syndrome de Lynch, la maladie de Cowden ou le syndrome de Gorlin. Les fréquences de variants dans le spectre indiqué, mais également les variations incidentes ont été compilées. Une analyse de la fréquence des variants en fonction du phénotype individuel ou familial a également été réalisée.

Résultats

Les taux de détection de PV associés à au syndrome HBOC et incidents chez 1812 patients ayant été criblés, ont été comparés à ceux des groupes témoins FLOSSIES et ExAC. Les taux de PV incidents dans les gènes *PALB2*, *ATM* et *CHEK2* étaient significativement augmentés dans le groupe HBOC par rapport aux témoins avec, des odd-ratio respectifs de 15,2 IC95=[5,6;47,6], 9,6 IC95=[4,8;19,6] et 2,7 IC95= [1,3;5,5]. Une classification hiérarchique non supervisée réalisée par analyse en composante principale démontrait une répartition des variants du spectre et incidents en 3 clusters expliqués par HBOC ($p=0,01$), par ExAC et FLOSSIES ($p=0,01$ et $0,02$ respectivement) et par HBOC, ExAC et FLOSSIES ($p=0,01$, $0,04$ et $0,04$ respectivement). Fait intéressant, les variants de *PALB2* et *ATM* étaient regroupés dans le même groupe statistique défini par le groupe HBOC, tandis que ceux de *CHEK2* se trouvaient dans un groupe différent. De plus, nous avons identifié des co-occurrences de PV dans les gènes *ATM* et *BRCA* et confirmé le système de cotation phénotypique du score de Manchester en tant qu'outil de prédiction PV fiable pour les gènes *BRCA* mais pas pour *ATM* ou *PALB2*.

Conclusion

Cette étude démontre que les variants incidents de *ATM*, et dans une moindre mesure ceux de *CHEK2*, sont associés au syndrome HBOC. La co-occurrence de PV *ATM* avec PV *BRCA* suggère que de les variants *ATM* ne suffisent pas à eux seuls à induire un cancer, ce qui soutient une hypothèse de multigénisme.

x28740 : Syndrome d'Escobar: aspects cliniques d'une série marocaine et revue de la littérature

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

maria mansouri (1), G Draiss (2, 3), Ioubna Soufian (4), Hassan Akallakh (5), Fatimazahrae Bouzid (6), Nisrine Aboussair (7, 8)

1. service de génétique Centre de recherche clinique, CHU Mohamed VI Marrakech, marrakech, Maroc
2. service d pédiatrie, CHU Mohamed VI MARRAKECH, marrakech, Maroc
3. FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARRAKECH, , UNIVERSITE CADDI AYYAD, MARRAKECH, Maroc
4. service de marrakech, centre de recherche clinique, CHU mohamed VI, marrakech, Maroc
5. Service de génétique Centre de recherche clinique , CHU med VI Marrakech, marrakech, Maroc
6. Service de génétique Centre de recherche clinique, CHU med VI Marrakech, marrakech, Maroc
7. Service de génétique, Centre de Recherche Clinique, CHU med VI Marrakech, marrakech, Maroc
8. Faculté de médecine et de pharmacie de marrakech, , Université cadi ayyad, marrakech, Maroc

Mots clefs : Syndrome d'Escobar, Ptérigiums multiples, Arthrogrypose

Résumé :

Le syndrome d'Escobar nommé aussi syndrome de ptérigiums multiples autosomique récessive est caractérisé par des ptérigiums multiples au niveau du cou, des aisselles, des genoux et des mains, associés à un retard statural, une dysmorphie faciale et des malformations au niveau des membres (inégalité des membres, scolioses, arthrogrypose). Les patients atteints du syndrome d'Escobar ne présentent pas de retard mental.

Il s'agit d'est une maladie génétique autosomique récessive due à des mutations du gène *CHRNA2*. Le diagnostic est essentiellement clinique mais la confirmation est moléculaire.

Nous rapportons les données cliniques d'une série marocaine avec un tableau typique du syndrome d'Escobar. Nos six patients présentent des ptérigiums multiples d'installation progressive, des anomalies squelettiques et une légère dysmorphie faciale. L'analyse moléculaire du gène *CHRNA2* est en cours chez nos malades.

Nous discutons à travers ce travail les aspects cliniques et génétiques du syndrome d'Escobar chez la première série de malades du CHU de Marrakech.

x28741 : Intérêt des chiens de race comme modèles spontanés de maladies génétiques rares humaines

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Pascale Quignon (1), Benoit Hédan (1), Thomas Derrien (1), Edouard Cadieu (1), Nadine Botherel (1), Stéphanie Mottier (1), Richard Guyon (1), Armel Houel (1), Christophe Hitte (1), Catherine André (1)

1. IGDR - UMR6290, Université de Rennes 1 - CNRS, Rennes, France

Mots clefs : Modèle canin, maladies rares, CRB

Résumé :

Les chiens développent des maladies génétiques souvent spécifiques de races, en raison de la forte sélection artificielle appliquée par l'homme depuis près de 40 000 ans et plus fortement ces 200 dernières années, pour créer des races avec des phénotypes et des aptitudes très variés. Les nombreuses maladies génétiques connues chez le chien sont, pour la plupart, identiques à celles de l'homme. Alors que chez l'homme, l'identification des causes génétiques reste un challenge pour les maladies rares, le chien représente un modèle unique, par sa génétique particulière (chacune des 400 races étant un isolat génétique) et l'accès à de nombreux prélèvements, pour découvrir de nouveaux gènes impliqués dans ces maladies et cancers rares.

Nos recherches visent à identifier les bases génétiques de ces maladies rares chez l'homme, mais très fréquentes dans certaines races de chiens. Nous avons ainsi créé le CRB Cani-DNA, contenant plus de 30 000 ADN de chiens, disponibles pour la recherche biomédicale (<http://dog-genetics.genouest.org>). Travailler avec le chien, comme modèle naturel de maladies génétiques, dans une démarche éthique constitue une alternative à l'utilisation de modèles expérimentaux, par l'accès à des prélèvements réalisés par des vétérinaires avec l'autorisation des propriétaires. Cette démarche sert la médecine humaine et la médecine vétérinaire, dans un contexte « One Health ». Dans le but de faire connaître ce modèle, son originalité et l'éthique de la démarche, nous avons rédigé une charte éthique.

Ainsi, les maladies sont étudiées chez les chiens déjà malades, dans les races concernées, sur les plans clinique, histologique et épidémiologique pour établir les homologues entre le chien et l'homme, en collaboration entre médecins, chercheurs et vétérinaires. Nous réalisons ensuite des analyses génétiques pour rechercher les gènes impliqués puis nous recherchons si les mêmes gènes sont également impliqués chez les patients humains présentant les mêmes symptômes. De tels travaux ont été menés avec succès dans l'équipe pour différentes maladies génétiques en dermatologie (ichthyoses, kératodermies) (Grall et al., Nature genetics 2012 ; Plassais et al., J. Invest Dermatol, 2015), en neurologie (neuropathies périphériques : Plassais et al., Plos Genet 2016), et pour des cancers rares (sarcome histiocytaire, mélanomes muqueux : Gillard et al., PCMR 2014 ; Ulvé, Rault et al., Cancer genetics 2017 ; Rault et al., Int J. Cancer 2020 ; Hédan et al., Plos Genet 2021). Plusieurs autres projets sont en cours sur les épilepsies, les rétinites pigmentaires, des anomalies du développement (...). La puissance des analyses génétiques chez le chien permet des avancées en médecine humaine et vétérinaire, par le développement de tests génétiques diagnostiques ou de risque, et par l'identification de cibles thérapeutiques communes à l'Homme et au chien.

x28744 : Genetic heterogeneity in GJB2, COL4A3, ATP6V1B1 and EDNRB variants detected among hearing impaired families in Morocco

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

imane aitraise (1), Ghita Amalou (2), Hicham Charoute (3), Hassan Rouba (4), Houria Abdelghaffar (5), Crystel Bonnet (6), Christine Petit (6), Abdelhamid Barakat (4)

1. génétique, institut pasteur de Maroc, casablanca, Maroc
2. génétique, institut pasteur de Maroc, Casablanca , Maroc
3. Epidémiologie, bio statistique et bio informatique , institut pasteur de Maroc, Casablanca , Maroc
4. génétique, institut pasteur de Maroc, Casablanca, Maroc
5. Bioscience, Faculte des sciences et techniques de Mohammedia , Casablanca, Maroc
6. génétique et physiologie de l'audition , institut pasteur de france , Paris, France

Mots clefs : Whole Exome Sequencing, Mutation, Hearing Loss, Moroccan patients

Résumé :

Background : Deafness is the most prevalent human sensorineural defect. It may occur as a result of external auditory canal involvement or a deficiency in the sound conduction mechanism or impairment of the cochlea, the cochlear nerve or central auditory perception. The genetic causes are the most common, as approximately 70% of hearing disorders are of hereditary origin. A third of hereditary deafness is syndromic (associated with other symptoms) and the two thirds are non-syndromic (isolated deafness). At this date, 173 loci of deafness gene have been reported in the literature (69 DFNA, 94 DFNB, 6 X-linked DFN, 2 DFNM, 1 DFNY and 1 AUNA1). For syndromic deafness, approximately 400 syndromes associated with hearing disorders are already described. Thus, the determination of causal mutations is a valuable aid for accurate and early diagnosis. This makes it possible to better guide the management since forms of deafness respond better to the cochlear implant than others. The correct diagnosis also gives an idea of the evolutionary profile of deafness.

Methods: A whole exome sequencing was performed to identify the genetic cause of hearing loss in six Moroccan families and Sanger sequencing was used to validate mutations in these genes.

The results: The results of four out of the six families revealed four genetic variants in the genes GJB2, COL4A3, ATP6V1B1 and EDNRB responsible for non-syndromic and syndromic hearing loss. Multiple Bioinformatics programs and molecular modelling predicted the pathogenic effect of these mutations.

Conclusion: We identified in Moroccan deaf patients four homozygous mutations. These results show the importance of whole exome sequencing to identify pathogenic mutations in heterogeneous disorders with multiple genes responsible.

x28745 : Approche qualitative et quantitative de l'analyse de transcrit dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Héla Sassi (1), Odile Cabaret (1), Roseline Tang (1), Yahia Adnani (1), Sofiane Benkafof (1), Christophe Blondel (1), Christine Bombled (1), Johnny Bombled (1), Brigitte Bressac-De Paillerets (1), Alice Chabert (1), David Philippe (2, 3), Sophie Deveaux (3), Safi Dokmak (4), Sophie Giraud (3, 5), Vincent Gualino (6), Marine Guillaud Bataille (1, 7), Pascal Hammel (3, 8), Pascale Massin (9), Stéphane Richard (3, 10), Etienne Rouleau (1), Alice Fiévet (1)

1. Département de biologie médicale et pathologie, laboratoire de génétique des tumeurs, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
2. Service de neurochirurgie, AP-HP, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France
3. Réseau National de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR labellisé par l'INCa, AP-HP, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France
4. Service de chirurgie digestive, Hôpital Beaujon, Clichy, France
5. Service de génétique clinique, CHU de Lyon HCL, Lyon, France
6. Service d'ophtalmologie, Clinique Honoré Cave, Montauban, France
7. Unité de neurogénétique, Centre de génétique et cytogénétique moléculaire, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
8. Service de gastro-entérologie, Hôpital Beaujon, Clichy, France
9. Service d'ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France
10. EPHE / CNRS UMR 9019, PSL Université / Université Paris Saclay, Institut Gustave Roussy, Paris / Villejuif, France

Mots clefs : Maladie de von Hippel-Lindau - épissage - analyse de transcrit**Résumé :**

La maladie de von Hippel-Lindau (VHL) est un syndrome de prédisposition aux cancers, caractérisé par un spectre large de tumeurs hypervasculaires malignes ou bénignes, de transmission autosomique dominante. Elle est due à des mutations germinales de haute pénétrance du gène suppresseur de tumeur *VHL* et constitue la première cause de cancer rénal héréditaire. Nous rapportons le cas d'une patiente adressée en consultation d'oncogénétique à l'âge de 48 ans pour une forte suspicion clinique de VHL. Elle a été opérée d'un phéochromocytome bilatéral à 21 ans, traitée à de multiples reprises pour des hémangioblastomes rétiens depuis l'âge de 22 ans, opérée à neuf reprises d'hémangioblastomes du SNC depuis l'âge de 29 ans et opérée d'une tumeur endocrine du pancréas à 45 ans.

L'analyse constitutionnelle du gène *VHL* (NM_000551.2) a été réalisée par séquençage Sanger des régions codantes et introniques proches (+/-30pb) et par qPCR. Un variant rare de signification inconnue (VSI) a été identifié à l'état hétérozygote dans l'intron 1 c.341-29_341-22del. Les prédictions *in-silico* étant en faveur d'un possible effet sur l'épissage par altération du point de branchement de l'exon 2 (SPIP V2.1), une étude de transcrits a été réalisée sur une lignée lymphoblastoïde avec et sans inhibition du *Nonsense Mediated Decay* par puromycine. Cette étude a été faite par séquençage Sanger après OneStep-RT-PCR et par RNA-seq sur un panel de gènes à façon (Illumina® SureSelect XTBS).

Le séquençage Sanger des différentes jonctions des exons du transcrit de référence et de l'exon 2 alternatif présent dans l'intron 1 (E1') décrit par Lenglet *et al* (PMID : 29891534) a permis de montrer une augmentation du saut de l'exon 2 du transcrit de référence (E2) par rapport au témoin. L'analyse en RNA-Seq avec puromycine a permis de confirmer l'augmentation du saut de E2 (Patient : 31%, Témoins WT : 4%) et a également permis de quantifier la distribution des transcrits normaux (Patient : 40%, Témoins WT : 78%) et anormaux (présence de E1' et/ou absence de E2) : (Patient : 60%, Témoins WT : 22%). Le VSI identifié entraîne un saut complet de l'exon E2.

L'analyse de transcrits du gène *VHL* est particulièrement complexe par séquençage Sanger du fait de la présence d'un transcrit mineur (20%) avec un exon 2 alternatif. L'approche par RNA-Seq a permis de distinguer les différentes jonctions exoniques et de les quantifier précisément. Cette quantification est nécessaire dans le cadre de la classification d'un variant *VHL* car seul un effet complet peut rendre compte du phénotype de VHL. En revanche, il a été démontré qu'un effet partiel sur l'épissage de l'exon 2 pouvait être responsable, à l'état bi-allélique, d'érythrocytose héréditaire. Nous avons donc pu classer ce variant en classe 5 (pathogène). Nous soulignons ainsi l'intérêt croissant de caractériser les VSI par RNAseq en routine pour une étude complète, qualitative et quantitative des variants d'épissage.

x28748 : Recherche des causes génétiques des épilepsies canines comme modèle des épilepsies humaines**Type de soumission souhaité :** Communication orale**Auteurs :**

Pascale Quignon (1), Catherine Escriou (2), Stéphanie Mottier (1), Nadine Botherel (1), Catherine André (1)

1. IGDR - UMR6290, Université de Rennes 1 - CNRS, Rennes, France

2. Département animaux de compagnie, Vetagrosup Campus vétérinaire de Lyon, Marcy l'étoile, France

Mots clefs : Modèle canin, épilepsie**Résumé :**

Chez l'homme, l'épilepsie est la maladie neurologique la plus invalidante, avec un grand nombre de formes, chacune étant considérée comme une maladie rare. Il est intéressant de noter que l'épilepsie est également répandue dans l'espèce canine, avec 5% de chiens atteints, chaque race ou groupe de races présentant une forme clinique spécifique avec une prévalence élevée sous-jacente à une origine génétique spécifique à chaque race. Cependant, à ce jour, malgré les nombreuses races canines touchées, les études en cours concluent plutôt à des formes multigéniques. Ainsi, nous proposons l'approche originale suivante : Etudier et comparer quatre races de chiens particulièrement prédisposées à l'épilepsie généralisée et présentant des crises tonico-cloniques: grand bouvier Suisse, bouvier bernois, cane corso et dogue de Bordeaux pour lesquels nous avons un grand nombre d'échantillons disponibles (échantillons d'ADN et données cliniques) de chiens atteints et de chiens indemnes. L'hypothèse étant que chez les bouviers bernois et les grands bouviers suisses, qui présentent les mêmes origines géographiques et génétiques, l'épilepsie serait due à des mutations communes ; et nous faisons la même hypothèse pour les cane corso et les dogue de Bordeaux, qui appartiennent au même groupe des molossoïdes.

Ainsi, pour rechercher les gènes et les mutations impliqués, nous avons déjà séquencé le génome complet de 2 chiens atteints et 3 chiens sains dans chacune des 4 races d'intérêt. Ces séquences ont été comparées aux séquences génomiques de plus 300 chiens non atteints, afin d'identifier les altérations génétiques des 4 races et de trouver les variations communes aux différentes races, 2 à 2 (bouvier bernois / grand bouvier Suisse et cane corso / Dogue de Bordeaux). Les analyses préliminaires de ces données sont encourageantes, des variants communs étant annotés dans des gènes candidats fonctionnellement pertinents. Ces variants doivent maintenant être validés sur un plus grand nombre de chiens atteints et sains des races d'intérêt ainsi que dans d'autres races ne présentant pas d'épilepsie génétique.

Nous espérons vivement que cette approche nous permettra d'identifier les bases génétiques des épilepsies dans ces races et apportera de nouveaux gènes candidats aux épilepsies humaines correspondantes, présentant ainsi un intérêt diagnostique et thérapeutique en médecine humaine et vétérinaire.

x28749 : Hypotrophie ventriculaire gauche et variants MYH6 : à propos d'une famille et revue de la littérature.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

ELISA MORALES (1), Rodolphe DARD (2), François Viallard (3), Denise Molina-Gomes (3), CAMILLE COHEN (4), Bérénice Herve (3), Aude Tessier (5), JEREMIE MORTREUX (6), LAURE RAYMOND (7), Patrice Bouvagnet (7)

1. génétique, CHI POISSY, POISSY, France
2. Génétique médicale, CHI Poissy, POISSY, France
3. Cytogénétique, CHI Poissy, POISSY, France
4. génétique, CHI POISSY, Poissy, France
5. génétique, CHI POISSY, Poissy, France
6. Génétique, BIOMNIS, LYON, France
7. Génétique, BIOMNIS, Lyon, France

Mots clefs : Hypotrophie du ventricule gauche, cardiopathie congénitale, MYH6

Résumé :

L'hypotrophie du ventricule gauche (hypoVG) est une cardiopathie congénitale très sévère sans possibilité chirurgicale satisfaisante. Le conseil génétique est en général celui d'une pathologie isolée, non syndromique, sans base génétique mais avec un risque de récurrence modeste de 2 à 4%. Il existe dans ce type de cardiopathie, une hérédité d'anomalie de la voie gauche, avec possibilité de retrouver dans la famille une coarctation de l'aorte ou une bicuspidie aortique. La récurrence de l'hypoVG n'est donc pas courante et doit interpeller.

Nous rapportons le cas d'un couple pris en charge pour 2 grossesses consécutives avec hypoVG a priori isolé sur les données échographiques. L'enquête familiale n'a révélé aucune cardiopathie familiale. Devant la récurrence de cette cardiopathie, un exome prénatal en quatuor a été proposé au couple. Le résultat de l'exome à 20 SA a retrouvé un statut hétérozygote composite pour 2 variants dans le gène *MYH6*.

MYH6 code pour une chaîne de myosine cardiaque minoritaire en pré et postnatal, déjà décrit comme associé à des cardiomyopathies de l'adulte de transmission autosomique dominante. L'association de *MYH6* aux cardiopathies congénitales de la voie gauche est récente et le mode de transmission formellement récessif nécessite d'être conforté par plus de cas et une revue de la littérature afin d'apporter aux couples la possibilité de DPN ou DPI.

x28750 : Formes familiales non syndromiques de pilomatricomes : description d'une nouvelle famille.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Louise May THIBAUT (1), Zoé NEVIERE (1), Elodie COSSET (1), Etienne MULLER (2), Agathe RICOU (2), Flavie BOULOUARD (2), Sophie KRIEGER (2), Dominique VAUR (2), Michel LONGY (3), Pascaline BERTHET (1), Pierre DEVULDER (1)

1. Oncogénétique Clinique , Centre François Baclesse, Caen, France
2. Laboratoire de génétique moléculaire des cancers, Centre François Baclesse, Caen, France
3. Laboratoire de génétique moléculaire des cancers, CLCC Institut Bergonié, Bordeaux, France

Résumé :

Introduction : Le pilomatricome est une tumeur nodulaire bénigne généralement unique développée aux dépens d'un follicule pileux. Les pilomatricomes multiples, plus rares, peuvent être associés à des formes syndromiques telles que le syndrome de Turner, le syndrome CMMRD, le syndrome de Kabuki, la polypose adénomateuse familiale ou la dystrophie musculaire de Steinert. Dans de rares cas, des présentations multiples non syndromiques chez une personne ou chez des apparentés ont été décrites. Bien que l'étiologie n'en soit pas encore totalement élucidée, on observe aussi bien dans les formes isolées que dans les formes multiples des variations pathogènes somatiques activatrices du gène *CTNNB1* codant pour la voie cellulaire Wnt/beta-caténine. Cette voie de signalisation joue un rôle essentiel dans la différenciation et la prolifération cellulaire.

Méthode : Nous rapportons ici une nouvelle famille dans laquelle trois individus ont présenté un ou plusieurs pilomatricomes. Le cas index est une femme de 37 ans ayant présenté deux pilomatricomes à l'âge de 7 ans ainsi qu'un goitre multinodulaire évolutif menant à une thyroïdectomie totale à l'âge de 31 ans. Dans son histoire familiale, sa fille a également présenté un pilomatricome à l'âge de 4 ans ainsi que l'une de ses petites cousines paternelles qui a développé deux pilomatricomes à l'âge de 6 ans. Il existe également une histoire clinique de dysthyroïdie chez sa sœur ainsi que chez une cousine paternelle. Notre hypothèse principale était l'existence d'un mécanisme constitutionnel non connu au niveau du gène *CTNNB1*, ce pourquoi nous nous sommes proposés d'explorer cette famille présentant des cas multiples de pilomatricomes. Une étude familiale dans le cadre du plan France Médecine génomique est également initiée pour explorer d'éventuelles anomalies sur les autres gènes de la voie Wnt/beta-caténine.

Résultats : Une première analyse a été réalisée ne caractérisant pas de variation pathogène constitutionnelle du gène *CTNNB1*.

Discussion : Les pilomatricomes sont des tumeurs bénignes et fréquentes chez l'enfant. Elles sont la plupart du temps asymptomatiques et isolées. Les pilomatricomes multiples sont plus rares et peuvent représenter une porte d'entrée vers certains syndromes génétiques. D'autres formes multiples et/ou familiales ne sont pas associées à des syndromes connus. Dans la mesure où des variations activatrices somatiques du gène *CTNNB1* semblent être l'élément driver dans la tumorigénèse de ces lésions, une mutation constitutionnelle de ce gène pourrait être à l'origine de ces formes familiales.

Conclusion : Il n'a pas été retrouvé de variation pathogène du gène *CTNNB1* pouvant expliquer cette histoire familiale de pilomatricomes. D'autres explorations génétique sont en cours afin de continuer à explorer ces cas non élucidés, ce qui pourrait permettre de préciser une éventuelle surveillance clinique à mettre en place.

Pièce jointe : Abstract Pilomatricome1.docx

x28751 : Une méthode thérapeutique personnalisée basée sur des cellules souches mésenchymateuses conditionnées pour le traitement du myélome multiple

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mehrdad NORUZINIA (1), Saeideh KAVOUSI (1), Fatemeh SOLEYMANI (1)

1. département de génétique médicale, Université Tarbiat Modares, Téhéran, Iran

Mots clefs : Le myélome multiple, Cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse, Médecine personnalisée, Médias conditionnés, Sécrétome, Microenvironnement tumoral

Résumé :

Le myélome multiple (MM) est une tumeur maligne hématologique caractérisée par la prolifération des plasmocytes, initialement dans le microenvironnement de la moelle osseuse. Les MSC du myélome multiple (MM-MSC) favorisent la prolifération des cellules MM via différents facteurs, entraînant une augmentation de la capacité de support des tumeurs et le développement d'une résistance aux médicaments. De plus, les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse (BM-MSC) indifférenciées sont les principaux membres du microenvironnement de la moelle osseuse. La présente étude visait à étudier le modèle d'expression génique des MM-MSC et à introduire une méthode thérapeutique personnalisée pour la correction de l'expression génique.

Des échantillons de MM-MSCs et de BM-MSCs ont été collectés chez 7 patients MM et 3 donneurs sains, respectivement. Les BM-MSC ont été isolés en fonction de leur capacité à adhérer sélectivement à la surface plastique, à leur apparence en forme de fuseau et à se différencier en au moins deux types cellulaires confirmés par d'importants marqueurs CD (CD105,CD90 positif, CD45,HLA-DR négatif) cytométrie en flux. En conséquence, nous avons préparé des extraits de cellules souches mésenchymateuses normales traitées sur la base de notre précédent brevet américain (US20190151374A1). Les échantillons ont été cultivés et traités avec un extrait des CSM conditionnées. Le modèle d'expression des gènes impliqués dans la souche, la sénescence et la pathologie du MM a été analysé avant et après le traitement. Les profils d'expression génique des BM-MSC normaux ont été considérés comme le contrôle. Le niveau de sénescence a été détecté en utilisant la coloration SA- β -gal.

L'évaluation des principaux gènes liés à la sénescence (IL-6,IL-8,P21,P16,LAMINB1) après traitement a montré un schéma unique de « correction de l'expression ». En d'autres termes, si dans une cellule l'expression est différente de la normale, elle sera modifiée de sorte que le delta-CT soit diminué. Les gènes associés à la souche (OCT4-A,NANOG) ont presque montré une diminution du facteur de changement dans l'expression après le traitement, par rapport à l'expression normale.

Ces résultats soulignent que l'évolution et la progression de la maladie chez les patients atteints de MM sont indépendamment affectées par l'hétérogénéité des voies impliquées dans la maladie, par conséquent la thérapie actuelle qui se concentre sur les principales voies pathologiques n'est pas bien efficace. Il ne fait aucun doute que l'avenir du traitement du MM repose sur des thérapies personnalisées pour moduler les CSM au sein de son microenvironnement. La présente étude était la première étude in vitro qui a évalué l'effet des cellules souches conditionnées dans la correction de l'expression des gènes dans le MM qui pourraient exploiter la capacité au développement de nouvelles possibilités thérapeutiques de manière personnalisée.

Pièce jointe : Une méthode thérapeutique personnalisée basée sur des cellules souches mésenchymateuses conditionnées pour le traitement du myélome multiple.pdf

x28752 : L'apport du séquençage d'exome dans la prise en charge prénatale de l'hyperclarté nucale.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Rodolphe DARD (1), CAMILLE COHEN (2), françois viallard (3), aude tessier (4), Denise Molina-Gomes (3), bérénice herve (3), ELISA MORALES (5), LAURE RAYMOND (6), JEREMIE MORTREUX (7), THIBAUD QUIBEL (8)

1. Génétique médicale, CHI Poissy, POISSY, France
2. génétique, CHI POISSY, Poissy, France
3. Cytogénétique, CHI Poissy, POISSY, France
4. génétique, CHI POISSY, poissy, France
5. génétique, CHI POISSY, POISSY, France
6. Génétique, BIOMNIS, Lyon, France
7. Génétique, BIOMNIS, LYON, France
8. Gynécologie-obstétrique, CHI POISSY, POISSY, France

Mots clefs : Hyperclarté nucale, Rasopathies, Noonan, Exome prénatal

Résumé :

L'hyperclarté nucale (HCN) concerne 5% des grossesses et est associé à un risque augmenté de trisomie 21, d'aneuploïdie et de malformation cardiaque avant tout. Le risque global de malformation, de maladie génétique ou de complication durant la grossesse est également augmenté. Ce risque est proportionnel à l'épaisseur de l'HCN.

La littérature rapporte un risque de maladie génétique proche de celui d'une grossesse normale (2-3% à la naissance), lorsque l'HCN est <3,5mm (99^{ème} percentile) avec une ACPA normale et un suivi échographique du second trimestre normal. Au-delà de 3,5mm le risque de maladie génétique reste supérieur à celui d'une grossesse normale malgré un suivi échographique et des investigations génétiques normales. Parmi les maladies géniques fréquemment évoquées dans ce contexte, le syndrome de Noonan et les rasopathies occupent la première place mais ne sont pas systématiquement recherchés en prénatal.

Nous rapportons notre expérience de 6 mois de prise en charge de l'HCN>3,5mm avec étude d'exome en prénatal et proposons une revue de la littérature dans ce contexte particulier.

De nombreuses équipes ont publié des données allant dans le même sens, à savoir un rendement faible de l'exome pour HCN, notamment en l'absence d'anomalie associée. Les seules pathologies récurrentes entre ces études sont effectivement les rasopathies alors qu'aucune étude ne retrouve d'amyotrophie spinale ou de Smith-Lemli-Opitz comme cela avait été rapporté par le passé. Nos résultats d'exome confortent ces données. Toutefois, l'intérêt de l'exome se discute également sur le plan médico-économique face à la possibilité de panel ciblé sur les rasopathies. L'implémentation de cet examen génétique supplémentaire en 4 à 5 semaines, nous a amené à revoir notre prise en charge afin de rencontrer les couples dès 16 SA, pour leur permettre d'avoir l'ensemble des informations à 22 SA.

Le suivi des enfants permettra également la recherche de facteurs de bon pronostic devant ces HCN importantes.

x28757 : Omphalocèle et syndrome de Beckwith-Wiedemann, aux limites de notre prise en charge.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Rodolphe DARD (1), CAMILLE COHEN (2), François Viallard (3), ELISA MORALES (4), THIBAUD QUIBEL (5), Bérénice Herve (3), Aude Tessier (6), Denise Molina-Gomes (3), SANDRA WHALEN (7), Frédéric Brioude (7)

1. Génétique médicale, CHI Poissy, POISSY, France
2. génétique, CHI POISSY, Poissy, France
3. Cytogénétique, CHI Poissy, POISSY, France
4. génétique, CHI POISSY, POISSY, France
5. Gynécologie-obstétrique, CHI POISSY, POISSY, France
6. génétique, CHI POISSY, Poissy, France
7. génétique, CHU Trousseau, Paris, France

Mots clefs : Omphalocoele, beckwith-wiedemann, diagnostic prénatal

Résumé :

L'omphalocèle est une malformation fœtale fréquente et visible dès le premier trimestre de grossesse. Son association à certaines maladies génétiques est bien rapportée, avec principalement, la trisomie 18, très malformative par ailleurs, et le syndrome de Beckwith-Widemann (BWS). Le BWS se présente classiquement en prénatal par l'association de gros reins, d'une macroglossie et d'une macrosomie, en plus de l'omphalocèle, qui peuvent apparaître que plus tardivement durant la grossesse. Le BWS est avant tout associé à un risque oncogénique infantile (4 à 20% de risque de tumeur pédiatrique selon le mécanisme génétique). Ces tumeurs peuvent être agressives (hépatoblastome, néphroblastome) et une surveillance trimestrielle jusqu'à l'âge de 8 ans est recommandée.

Devant ce pronostic, il est fréquent que la recherche de BWS en prénatal soit évoqué par les couples eux-même, mais également par les différents acteurs du CPDPN. Toutefois, s'agissant en général d'une maladie au pronostic favorable, et ayant par ailleurs des possibilités de traitement et de prise en charge, le DPN n'est classiquement pas réalisé en France.

Nous rapportons ici la prise en charge et les réflexions autour de 2 couples pour lequel le diagnostic de BWS a été évoqué devant la présence d'une omphalocèle.

Le premier couple, nous consulte pour la prise en charge d'une omphalocèle isolée de bon pronostic chirurgical et pour lequel une ACPA sur biopsie de villosités chorales est revenu normale. Ce couple très renseigné est terrorisé par le pronostic tumoral du BWS et s'est tourné vers plusieurs pays frontaliers afin de bénéficier d'explorations génétiques en période anténatale en raison de notre refus d'y accéder. Ils reviennent rapidement vers nous devant l'impossibilité de test à l'étranger sur l'ADN issu de villosités chorales. Le couple ne pouvant être rassuré quant au diagnostic de BWS en vient à demander une IMG malgré le discours rassurant de l'ensemble de l'équipe. Après discussion collégiale au sein du CPDPN et avec le couple, il est proposé de réaliser un DPN afin d'éliminer les formes à mauvais pronostic tumoral, tandis que l'absence de BWS ou la présence d'une forme à risque faible permettrait une conservation de la grossesse.

Le second couple a présenté 2 grossesses avec volumineuses omphalocèles isolées, pour lesquels des IMG ont été réalisées. Devant cette récurrence et la présence de quelques cellules surrénaliennes cytomégales pour le premier fœtus, une recherche de mutation *CDKN1C* de transmission maternelle, l'étude de la méthylation, et l'étude d'exome sont revenues négatives. Devant l'absence de diagnostic post-IMG, il est possible que la normalité de ces examens en cours de grossesses ait changé l'issue de celles-ci.

A travers ces deux exemples nous illustrons la difficulté de prise en charge de ces malformations fréquentes, mais pourvoyeuses de maladies génétiques récurrentes, pour lesquelles le DPN reste éthiquement, biologiquement, et médicalement délicat.

x28761 : Syndrome de Baraitser Winter : Évolution neurodégénérative ou pathologie intercurrente ?

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Emilie LACOT-LERICHE (1, 2), Eva Diab (3), Florence JOBIC (1), Séverine Fritot (4), Guillaume Cottin (5), Mélissa Tir (3), Gilles MORIN (6)

1. Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
2. CRP-CPO EA 7273, Université Picardie Jules Verne, Amiens, France
3. neurologie, CHU AMIENS-PICARDIE, AMIENS, France
4. Médecine Physique et de Réadaptation de l'enfant, CHU AMIENS-PICARDIE, AMIENS, France
5. Service de Psychopathologie De l'Enfant et de l'Adolescent, CHU AMIENS-PICARDIE, amiens, France
6. Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie, Amiens , France

Mots clefs : Syndrome de Baraitser Winter - syndromes parkinsoniens - ACTB - pathologie intercurrente

Résumé :

Le syndrome cérébro-fronto-facial de Baraitser-Winter (BWCF ; OMIM 243310 et 614583) est une maladie génétique rare associant une dysmorphie faciale (hypertélorisme, ptosis, suture métopique en crête, sourcils arqués), un trouble du neuro-développement avec déficience intellectuelle modérée à sévère, épilepsie, et un syndrome malformatif (pachygyrie, colobome, surdité neurosensorielle, malformations cardiaques et anomalies rénales). Des variants pathogènes hétérozygotes ont été retrouvés dans les gènes *ACTB* et *ACTG1*. A notre connaissance, une cinquantaine de cas a été publiée.

Ce patient est le deuxième d'une fratrie de deux enfants. Dès la période anténatale, des signes d'appels échographiques étaient observés : hygroma colli puis dilatation pyélo-calicielle gauche et hyperéchogénicité intestinale. Le caryotype standard anténatal était sans anomalie. En post-natal, il était constaté une dysmorphie faciale suggestive. Le bilan cardiaque était normal. Le bilan ophtalmologique objectivait une dystrophie papillaire bilatérale. L'évolution était marquée par un retard psychomoteur (marche à 22 mois), un retard de langage (1^{ers} mots à 15 mois) et des comportements anxieux. Le diagnostic de syndrome BWCF était confirmé par l'identification d'un variant pathogène hétérozygote du gène *ACTB* (c.224T > C/p.Ile75Thr).

A l'âge de 19 ans, ce patient consultait pour des douleurs abdominales. Un traitement par PRIMPERAN était initié. Quelques jours plus tard, il était hospitalisé pour un syndrome extrapyramidal/dystonique et une akinésie avec un faciès crispé. Il marchait à petit pas. Il n'y avait pas de déficit moteur focal, pas de troubles sensitifs, pas de mouvements anormaux. Mais il se plaignait de myalgies diffuses. Il existait une dysarthrie avec bradyalalie, une importante restriction de la communication verbale.

Ce tableau clinique nous a amené à nous interroger sur les syndromes parkinsoniens présents dans ce syndrome rare. Un syndrome extrapyramidal et une dystonie aiguë résistante à la dopa ont été rapportés chez plusieurs patients porteurs du variant c547C > T/p.Arg183Trp du gène *ACTB*, sous la dénomination de dystonie juvénile (OMIM 607371). Ces patients ne présentent pas les caractéristiques morphologiques, malformatives ou neuro-développementales du syndrome BWCF. Notre patient, n'est pas porteur de ce variant spécifique et sa capacité motrice s'est améliorée même après l'arrêt de la lévodopa carbidopa. Le diagnostic finalement évoqué est celui d'un épisode dépressif majeur avec caractéristiques catatoniques aggravé par la prise de PRIMPERAN. Cela suggère que les patients atteints de BWCF sont à risque de développer des signes extra-pyramidaux et nécessitent une surveillance neurologique attentive. Cette observation souligne aussi la difficulté de faire la part des choses entre une potentielle évolution naturelle de ce syndrome rare et une pathologie intercurrente.

x28762 : Recherche de mutation constitutionnelle BRCA chez les patientes atteintes de cancer du sein localement avancé traité par chimiothérapie néoadjuvante : définition d'un sous-groupe avec un taux élevé de mutation et de rechutes locales

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Christine Tunon de Lara (1), Jeanne Leroux (1), Françoise Bonnet (2), Marc Debled (3), Delfine Lafon (2), Emmanuelle Barouk-Simonet (2), Marion Fournier (1), Adeline Petit (4), Virginie Bubien (2), Nathalie Quenel-Tueux (3), Véronique Brouste (5), Gaëtan Mac Grogan (6), Nicolas Sevenet (7)

1. Département de chirurgie, Institut Bergonié, Bordeaux, France
2. Unité d'oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux, France
3. Département d'oncologie médicale, Institut Bergonié, Bordeaux, France
4. Département de radiothérapie, Institut Bergonié, Bordeaux, France
5. Service de statistiques et d'épidémiologie, Institut Bergonié, Bordeaux, France
6. Unité d'anatomo-pathologie, Institut Bergonié, Bordeaux, France
7. Unité d'oncogénétique, Institut Bergonié, Bordeaux cedex, France

Mots clefs : BRCA, cancer du sein, rechute locale, récurrence

Résumé :

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) est proposée dans le cancer du sein localement avancé (LABC) pour augmenter les chances de traitement chirurgical conservateur (BCT). Le BCT est proposé à tous les patients après CNA sur la base de la réponse clinique, même pour les patientes ne présentant pas de mutation *BRCA* (gBRCAm). Par ailleurs, la mastectomie constitue la stratégie chirurgicale prophylactique de réduction des risques pour les patientes gBRCAm. Enfin, en cas de mutation *BRCA*, le risque de récurrence locale est plus élevé dans le groupe BCT (23 %) vs mastectomie (5 %). L'objectif de cette analyse rétrospective est d'évaluer si la connaissance du statut gBRCAm impacte la décision chirurgicale partagée.

Patients et méthodes

Les critères d'inclusion étaient : (i) les patients traités pour un LABC unilatéral, T2-4, N $\geq$ 0, M0, et (ii) les patients ayant subi un criblage des gènes *BRCA*, réalisé soit pendant la CNA, soit après la chirurgie. Les patientes ont été suivies à long terme pour la survie globale (OS), la récurrence locale (LR) et l'intervalle de récurrence sans maladie (DRFI).

Résultats

Entre 2007 et 2015, un total de 988 femmes ont été traitées pour LABC. Parmi elles, 151 patientes ont eu une recherche de mutation gBRCAm. Au total, 125 patientes ont été incluses dans l'étude ; 27 patientes présentaient des mutations (groupe MT) et 98 aucune (groupe WT). Des différences significatives entre les deux groupes (MT vs WT) ont été observées pour :

- Les sous-types de tumeurs intrinsèques de type basal (64,3% vs 42,5%, $p=0,0432$)
- Les RE négatifs (21,4% vs 46,8%, $p=0,0165$).

Parmi les 29 patientes ayant subi une recherche de mutation *BRCA* lors de la CNA et éligibles au BCT, toutes les patientes avec gBRCAm ont opté pour la mastectomie (100%). Parmi les 96 patientes présentant une mutation *BRCA* recherchée après traitement du cancer du sein, 6 des 19 patientes avec gBRCAm ont subi une mastectomie (28 %). Parmi les 25 patientes gBRCAm, 15 ont eu une BCT et 11 une mastectomie. Parmi les 98 patientes WT *BRCA*, 70 ont eu une BCT et 28 une mastectomie. Après un suivi de 76,8 mois de 83 patientes avec BCT, nous avons observé 9 LR, 7 % dans le groupe WT et 30,8 % dans le groupe MT. Le délai médian de récurrence de la maladie est de 40,8 mois.

Discussion

Dans ce sous-groupe de patientes, le taux de gBRCAm est élevé (21 %). En ce qui concerne la justification de la procédure de BCT ou de mastectomie chez les patients atteints de LABC et gBRCAm pré-symptomatique, cette étude nous a conduit à établir la mastectomie comme seule procédure chirurgicale de stratégie de réduction des risques. De plus, 100 % des patientes gBRCAm ont choisi la mastectomie. Le taux de LR était plus élevé dans le gBRCAm vs wt *BRCA*. Chez les patients LABC à haut risque génétique, la connaissance du statut mutationnel pourrait influencer le choix de la chirurgie par les patientes et les chirurgiens. En cas de statut gBRCAm, la mastectomie est recommandée pour diminuer le risque de LR.

x28763 : Mutation du gène WFS1 chez une patiente avec syndrome de Wolfram.

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Lamiaie Afif (1, 2), Siham Chafai Elalaoui (1, 2), jaber Lyahyai (1), Ilham Ratbi (1, 2), Imane Cherkaoui jaouad (1, 2), Abdelaziz Sefiani (1, 2)

1. Génomique et Epidémiologie Moléculaire des Maladies Génétiques (G2MG), Centre GENOPATH, , Faculté de Médecine et de Pharmacie, Mohammed V University in Rabat, Maroc, RABAT, Maroc

2. Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, RABAT, Maroc

Mots clefs : Syndrome de Wolfram,WFS1, hétérozygote composite, conseil génétique.

Résumé :

Mutation du gène WFS1 chez une patiente avec syndrome de Wolfram.

Lamiaie Afif^{1,2} , Siham Chafai Elalaoui^{1,2}, Jaber Lyahyai¹, Imane Cherkaoui Jaouad^{1,2}, Ilham Ratbi^{1,2}, Abdelaziz Sefiani^{1,2}

1- Génomique et Epidémiologie Moléculaire des Maladies Génétiques (G2MG),

Centre GENOPATH, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Mohammed V University in Rabat, Maroc

2- Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc

Le syndrome de Wolfram est une maladie neurodégénérative héréditaire rare de transmission autosomique récessive et plus rarement autosomique dominante. Il est défini par une tétrade associant diabète sucré, atrophie optique, surdité bilatérale et un diabète insipide ainsi que des manifestations neurologiques variées. Il est dû à des mutations majoritairement du gène WFS1 et plus rarement du gène CISD2. L'étude génétique permet de confirmer le diagnostic.

Nous présentons dans ce travail l'observation d'une patiente non consanguine adressée pour confirmation moléculaire du diagnostic du syndrome de wolfram. La patiente avait un diabète de type 1 depuis l'âge de 5 ans et insipide depuis 3 ans, une baisse progressive de l'acuité visuelle ainsi qu'une atrophie optique bilatérale. Devant hétérogénéité génétique de ce syndrome un exome clinique a été effectué et a mis en évidence une mutation hétérozygote composite du gène WFS1: c.1113G > A et c.2206G > A. Cette mutation a déjà été décrite chez plusieurs patients marocains avec syndrome de Wolfram.

A travers ce travail, nous montrons l'intérêt de l'étude moléculaire pour la confirmation du diagnostic du syndrome de Wolfram, et une meilleure prise en charge des patients. Par ailleurs, ce diagnostic a permis de prodiguer un conseil génétique adéquat à la patiente et sa famille.

Mots clés: Syndrome de Wolfram,WFS1, hétérozygote composite, conseil génétique.

Pièce jointe : ABSTARCT 1.pdf

x28765 : Le variant d'épissage "Amish" c.3330+2T>G dans MYBPC3 associé à la cardiomyopathie hypertrophique est une mutation fondatrice suisse.

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Claire Redin (1), Zahurul Alam Bhuiyan (2), Davoine Emeline (3), Pierre Monney (4), Alessandra Porretta (4), Isis Atallah (3), Nicole Sekarski (4), Etienne Pruvot (4), Jacques Fellay (1), Andrea Superti-Furga (3)

1. Médecine de Précision, CHUV, Lausanne, Suisse
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire, CHUV, Lausanne, Suisse
3. Médecine Génétique, CHUV, Lausanne, Suisse
4. Cardiologie, CHUV, Lausanne, Suisse

Mots clefs : MYBPC3, CMH, haplotype, variant fondateur

Résumé :

MYBPC3 est le gène le plus fréquemment impliqué dans la cardiomyopathie hypertrophique (CMH), comptant plus de 40 % des mutations associées à la CMH. Contrairement à d'autres gènes impliqués dans la CMH tel que *MYH7*, les mutations du gène *MYBPC3* sont associées à une évolution relativement favorable et à une apparition plus tardive de la maladie. Un tel pronostic « atténué » de la maladie suggère un effet réduit de ces variants sur la capacité de reproduction et donc une sélection négative moins stricte. En accord avec cette hypothèse, de nombreux variants fondateurs perte de fonction ont été reportés dans *MYBPC3* et ce dans diverses régions géographiques, avec des fréquences alléliques importantes dans les populations locales.

Nous rapportons ici une mutation du site canonique d'épissage dans *MYBPC3*, c.3330+2T > G, chez six familles Suisses non apparentées atteintes de CMH dominante, identifiée par séquençage ciblé (n=3) ou par séquençage du génome complet (n=3). Ce même variant avait été initialement reporté à l'état homozygote chez des nouveau-nés présentant une forme récessive sévère de CMH dans la population Amish ; les individus porteurs hétérozygotes avaient par la suite été signalés comme présentant également des traits caractéristiques de CMH.

Sur la base de notre consultation de cardiogénétique de routine, ce variant représente vraisemblablement le variant *MYBPC3* le plus fréquent de Suisse occidentale. La reconstruction des haplotypes communs chez les patients indique que l'ancêtre commun remonte à au moins 200 ans. Du fait de la prévalence de ce variant parmi les populations Amish, Mennonites et Suisses, mais également que les fondateurs des Amish et des Mennonites étaient originaires du canton de Berne, nous proposons que ce variant c.3330+2G > T est une mutation fondatrice suisse qui a voyagé jusqu'aux États-Unis avec les premiers fondateurs Amish. Nous soulignons enfin que, contrairement à d'autres mutations du gène *MYBPC3*, le phénotype HCM associé n'apparaît pas particulièrement « léger » étant donné qu'au moins trois patients ont dû subir une transplantation cardiaque avant 50 ans.

Pièce jointe : Redin_Abstract_Assises.docx

x28766 : A Genomic Approach to Delineating the Occurrence of Scoliosis in Arthrogryposis Multiplex Congenita

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Xenia LATYPOVA (1), Stefan Giovanni CREADORE (2), Noémi DAHAN-OLIEL (3, 4), Anxhela Gjyshi GUSTAFSON (2), Steven Wei-Hung HWANG (5), Tanya BEDARD (6), Kamran SHAZAND (2), Harold J.P. VAN BOSSE (5), Philip GIAMPIETRO (7), Klaus DIETERICH (8, 9)

1. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Maladies Héritaires et Oncologie, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France
2. Genomics department, Shriners Hospitals for Children Headquarters, Tampa, FL 33607, USA, Tampa, Etats-Unis
3. Pediatric orthopedics, Shriners Hospitals for Children, QC H4A 0A9, Montréal, Canada
4. School of Physical & Occupational Therapy, Faculty of Medicine and Health Sciences, McGill University, Montreal, QC H3G 2M1, Montréal, Canada
5. Pediatric orthopedics, Shriners Hospitals for Children, Philadelphia, PA 19140, USA, Philadelphia, Etats-Unis
6. Alberta Congenital Anomalies Surveillance System, Alberta Health Services, Alberta T5J 3E4, Canada, Alberta, Canada
7. Department of Pediatrics, University of Illinois-Chicago, Chicago, IL 60607, USA, Chicago, Etats-Unis
8. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, La Tronche, France
9. Inserm, U1209, Institut Of Advanced Biosciences, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : Scoliosis, arthrogryposis multiplex congenita, cellular pathways

Résumé :

Context: Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) describes a group of conditions characterized by the presence of non-progressive congenital contractures in multiple body areas. Scoliosis, defined as a coronal plane spine curvature of ≥ 10 degrees as measured radiographically, has been reported to occur in approximately 20% of children with AMC.

Objective: Identify genes that are associated with both scoliosis as a clinical outcome and AMC.

material and method: We first queried the DECIPHER database for copy number variations (CNVs). Then we used a combination of Human Phenotype Ontogeny (HPO) and literature search to look into small variants.

Results: Upon query of the DECIPHER database, we identified only two patients with both AMC and scoliosis (AMC-SC). The first patient contained CNVs in three genes (*FBN2*, *MGF10*, and *PITX1*), while the second case had a CNV in *ZC4H2*. Using both HPO and literature review, we identified 908 genes linked with scoliosis and 444 genes linked with AMC. From these lists, 227 genes were associated with AMC-SC. Ingenuity Pathway Analysis (IPA) was performed on the final gene list to gain insight into the functional interactions of genes and various categories.

Conclusion: This group of genes encompasses a diverse group of cellular functions including transcription regulation, transmembrane receptor, growth factor, and ion channels. These results provide a focal point for further research using genomics and animal models to facilitate the identification of prognostic factors and therapeutic targets for AMC.

x28767 : Enquête nationale sur les pratiques et la vision de la prescription des examens de génétiques chez les néphrologues

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alice DOREILLE (1, 2), Laurent MESNARD (1, 2)

1. Néphrologie, APHP Hôpital Tenon, Paris, France

2. département de médecine, Sorbonne Université, Paris, France

Mots clefs : Rein, Néphropathies chroniques de l'adulte, prescripteurs, Plan France Médecine Génomique, Formation

Résumé :

Depuis 2018, les néphropathies chroniques d'origine indéterminée font partie des indications cliniques sélectionnées par l'HAS pour bénéficier d'un séquençage du génome entier dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025). Cependant peu de praticiens ont recours à ces prescriptions, avec moins de 60 génomes séquencés dans cette indication depuis 2019. Nous avons souhaité interroger les néphrologues pour connaître leurs pratiques de prescription d'examen de génétique et recueillir leur perception.

Nous avons adressé un questionnaire à l'attention de tous les néphrologues via la liste de diffusion du Club des Jeunes Néphrologues et Renaliste.

64 néphrologues adultes, issus de 35 villes différentes ont répondu au questionnaire. Les répondants étaient issus de centres hospitalo-universitaires (44%), hospitaliers généraux (21%), privés à but non lucratifs (11%) et libéraux (24%). Leur moyenne d'âge était de 38 ans (± 8).

La grande majorité des néphrologues (72%) pensent que les maladies rénales génétiques de l'adulte sont plus fréquentes qu'on l'imaginait il y a 5-10 ans. Pourtant seuls 20% des répondants prescrivent régulièrement des examens de génétique (≥ 1 fois/mois). Les deux principaux facteurs limitant rapportés étaient la complexité de la prescription (46%) et la méconnaissance des laboratoires à qui adresser les prélèvements (39%). Plus de la moitié des néphrologues prescrivant peu ou pas d'examen de génétique déclarent ne pas référer pas les patients qu'ils jugent éligibles à un collègue ou généticien. 64% des néphrologues répondants n'avaient pas connaissance de l'existence du PFMG2025.

Seuls 20% des néphrologues se sentent suffisamment formés sur les indications de la prescription d'un examen de génétique et 26% sur l'interprétation des résultats d'un compte rendu de génétique. En miroir de ces résultats, 96% des répondants seraient intéressés par une formation sur la prescription et/ou l'interprétation des résultats de génétique.

Pour finir, l'accès des patients aux examens de génétiques est jugé plutôt difficile (score médian de 33 [22 ; 70], sur une échelle de 0 (très difficile) à 100 (très facile)), de même que les délais de rendu (score médian de 30 [18 ; 35], sur une échelle de 0 (beaucoup trop long) à 100 (parfaitement adapté)).

Les résultats de ce questionnaire mettent en lumière un manque d'information des prescripteurs sur

l'existence du PFMG2025, ainsi qu'un besoin de simplifier les interactions entre les laboratoires de génétiques et les cliniciens. Ils mettent également en exergue la demande de formation à la prescription et l'interprétation des résultats d'examens de génétique par les cliniciens.

x28768 : Impact pronostique et théranostique de l'association de marqueurs génétiques et épigénétiques dans les tumeurs gliales**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Amira Benzarti (1, 2), Abdelhafidh Slimane (3, 2), Maher Hadhri (4, 5), Khalil Saadaoui (3, 2), Mohamed Ladib (6), Iadh Ksira (3, 2), Mehdi Darmoul (4, 5), Badreddine Sriha (7, 2), Abdefatteh Zakhama (8, 5), Ali Saad (1, 2), Hedi Krifa (3, 2), Dorra H'mida (1, 2)

1. Laboratoire de Cytogénétique, de Biologie Moléculaire et de Biologie de la Reproduction, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie
2. Faculté, de médecine de Sousse, Sousse, Tunisie
3. Service de neurochirurgie, CHU Sahloul, Sousse, Tunisie
4. Service de neurochirurgie, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie
5. Faculté, de médecine de Monastir, Monastir, Tunisie
6. Cabinet privé, de neurochirurgie, Sousse, Tunisie
7. Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie
8. Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie

Résumé :

Les tumeurs gliales sont les tumeurs malignes cérébrales primitives les plus fréquentes chez l'adulte. La transformation maligne en glioblastome résulte de l'accumulation d'aberrations génomiques et de dérégulations des voies de signalisation. L'analyse de certains biomarqueurs (*IDH1*/*IDH2*, *P53*, *ATRX*, co-délétion 1p19q et *MGMT*...) y est préconisée à des fins pronostiques et thérapeutiques.

Nous nous proposons d'étudier une série de neuf patients porteurs d'une tumeur gliale. Ces patients ont bénéficié d'un séquençage du gène *IDH1* à la recherche de mutations ponctuelles au niveau du codon 132, et une analyse du statut de méthylation du promoteur du gène *MGMT*.

Parmi les neuf patients, aucune mutation *IDH1* n'a été retrouvée chez cinq patients (*IDH1*-Wild-type) dont quatre soit 80% ne présentaient pas une hyperméthylation du promoteur du gène *MGMT*. Tandis que 4 patients étaient *IDH*-muté. Parmi ces 4 patients *IDH*-muté, trois soit 75% avaient une hyperméthylation du promoteur du gène *MGMT*. En effet, les mutations de l'*IDH1* s'associent dans plus de 50% des cas à une hyperméthylation du promoteur *MGMT*. Le glioblastome *IDH1*-muté est connu de meilleur pronostic. Récemment, cette mutation, en plus de la modification de l'activité enzymatique avec une perte de la fonction de la décarboxylation oxydative de l'isocitrate, induirait une nouvelle activité enzymatique produisant le 2-hydroxyglutarate. Ce dernier aurait un rôle d'oncométabolite ayant des effets épigénétiques dont l'hyperméthylation du gène *MGMT*. Le gène *MGMT* code quant à lui pour une protéine de réparation qui corrige les alkylations de l'ADN, ces alkylations sont aussi induites par des agents alkylants comme le Témzolomide utilisé dans le traitement du glioblastome. Sa méthylation est alors associée à une meilleure réponse à la chimiothérapie. En effet, les études récentes ont montré que les patients ayant un statut *IDH1*-muté associé à une hyperméthylation *MGMT* ont une meilleure survie, que les patients ayant le gène *IDH1*-muté seul ou ayant une hyperméthylation *MGMT* seule. L'existence de ces deux conditions a un impact thérapeutique et pronostique majeur.

Plusieurs études s'intéressent aujourd'hui à étudier l'association des altérations génétiques et épigénétiques dans les tumeurs gliales. Ces études permettraient une meilleure compréhension des mécanismes de l'oncogenèse de ces tumeurs, qui aurait un rôle crucial dans le développement thérapeutique.

x28769 : Etude clinique et génétique du syndrome de beckwith-wiedemann : à propos de quatre cas

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Malek Baccar (1), Rym Meddeb (2, 3), Dhekra Ismail (4, 5), Imen Chelly (6, 7), Elhem Jebabli (8), Faouzi Maazoul (4), Dorra Hmida (9), Lilia Kraoua (4, 5), Ridha M'rad (4, 5)

1. Service des maladies congénitales et héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
2. Service des Maladies Congénitales et Héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, tunis, Tunisie
3. Laboratoire de Génétique Humaine (LR99ES10), Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, tunis, Tunisie
4. Service des Maladies Congénitales et Héréditaires, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
5. Laboratoire de Génétique Humaine (LR99ES10), Faculté de Médecine de Tunis, Université Tunis El Manar, Tunis, Tunisie
6. Service de Pédiatrie, Hôpital universitaire Habib Bougatfa, Bizerte, Tunisie
7. Laboratoire de Génétique Humaine (LR99ES10), Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
8. Service de médecine infantile A, Hôpital d'enfants de Tunis, Tunis, Tunisie
9. Laboratoire de cytogénétique génétique moléculaire et de biologie de la reproduction humaine, Hôpital Farhat Hached, Sousse, Tunisie

Résumé :

Introduction

Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) est l'entité génétique la plus fréquente des syndromes de surcroissance. Elle est due à des altérations épigénétiques et génétique intéressant la région 11p15 soumise à empreinte parentale. Ce syndrome a un large spectre clinique incluant principalement : une croissance excessive, une macroglossie, une hémihypertrophie corporelle, des anomalies de la paroi abdominale et une prédisposition tumorale.

L'objectif de ce travail est de présenter les particularités cliniques et génétiques du SBW à travers quatre patients maghrébins.

Matériels et méthodes

Les patients ont été recrutés et suivis dans notre service sur une période de 13 ans allant de 2007 à 2020. Un examen clinique et paraclinique a été réalisé. Le diagnostic clinique a été initialement retenu selon les critères majeurs et mineurs. Une étude moléculaire a été faite par la technique MS-MLPA avec une étude des marqueurs microsatellites à la recherche d'une disomie uniparentale.

Résultats

Il s'agit de trois filles et un garçon avec une moyenne d'âge de huit mois et demi [2 mois - 11 mois], au moment du diagnostic. Une macroglossie, une hémihypertrophie corporelle et une hernie ombilicale ont été observées chez 3/4 patients, une macrosomie a été objectivée chez 2/4, une hypoglycémie néonatale (1/4), une viscéromégalie (1/4) et un neuroblastome (1/4) ont été également retrouvés. Le développement psychomoteur était normal dans tous les cas. Les explorations, réalisées dans le cadre du suivi régulier ont permis d'identifier une hépatosplénomégalie et un épanchement péricardique chez la même patiente. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine était élevé chez une autre patiente.

L'étude moléculaire a objectivé une expression bi allélique de ICR2 avec absence d'expression de ICR1 en faveur d'une disomie paternelle chez le garçon, une déméthylation du gène KCNQ10T associée à une hyperméthylation du gène H19 caractéristique d'une disomie paternelle chez une des filles et un gain de la méthylation au niveau de ICR1 maternel chez une autre.

Conclusion Le diagnostic du SBW est principalement clinique. Une corrélation génotype-phénotype établie auparavant, a été observée chez nos patients. Ces résultats permettent d'orienter leur prise en charge.

x28772 : Lithiases biliaires : nouveau signe clinique dans la trisomie 13

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

wafaa Jdioui (1), Aziza Belkhatat (2), Amal Thimou (1)

1. Centre des Consultations et des Explorations, Hôpital d'Enfants de Rabat, Rabat, Maroc

2. Laboratoire d'analyses biologiques médicales, BIOLAB, Rabat, Maroc

Mots clefs : trisomie 13, lithiases biliaires, syndrome polymalformatif, caryotype

Résumé :

La trisomie 13 ou syndrome de Patau est une anomalie chromosomique rare caractérisée par des malformations multiples le plus souvent sévères et une espérance de vie limitée dépassant rarement une année. C'est l'une des rares trisomies homogènes aboutissant à une naissance vivante. Le tableau clinique est riche et variable et comporte une hypotrophie, hypotonie, retard psychomoteur, anomalies des membres, dysmorphie crâniofaciale, malformations cardiaques, neurologiques, oculaires, rénales, génitales, digestives..

Les anomalies de la vésicule biliaire, dont les lithiases biliaires, ont déjà été rapportées dans des aberrations chromosomiques, notamment la trisomie 21. Par contre, la seule anomalie biliaire décrite dans la trisomie 13 est l'agénésie de la vésicule biliaire.

Nous rapportons le cas d'un nourrisson de 1 mois qui présente un syndrome polymalformatif fait d'une trigonocéphalie, microphthalmie, cataracte congénitale, dysmorphie faciale ,pli palmaire transverse unique, cardiopathie à type de sténose pulmonaire, omphalocèle, hydronéphrose et anomalies génitales représentées par un micropénis et une hydrocèle. Par ailleurs, l'échographie abdominale a mis en évidence des lithiases de la vésicule biliaire.

Devant ce tableau clinique, une anomalie chromosomique a été suspectée en premier et un caryotype a été demandé qui a, en effet, mis en évidence une trisomie 13 libre et homogène. Un conseil génétique a été prodigué à la famille et une prise en charge multidisciplinaire a été proposée.

D'après les données de la littérature, il s'agit de la première observation qui rapporte la présence de lithiases de la vésicule biliaire chez un patient atteint de trisomie 13.

x28773 : Nouveau variant faux sens du gène *SRD5A3* associé à une déficience intellectuelle syndromique : Modélisation 3D et étude de la corrélation génotype-phénotype.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Fatma Mejdoub (1), Manal Guirat (1), Fakher Frikha (2), Ikhlas Ben Ayed (1, 2), Fatma Kamoun (3), Hassen Kamoun (1), Chahnez Triki (3), Saber Masmoudi (2)

1. Service de génétique médicale,, Hôpital Hédi Chaker,, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire des procédés de criblage Moléculaire et Cellulaire , Center de Biotechnologie de Sfax, Sfax, Tunisie
3. Service de neurologie pédiatrique, Hôpital Hédi Chaker,, Sfax, Tunisie

Mots clefs : Déficience intellectuelle syndromique, Déficit congénital de la glycosylation, Exome, Gène *SRD5A3*, *SRD5A3*-CDG**Résumé :**

Les déficits congénitaux de la glycosylation (CDG) sont considérés l'un des plus grands groupes des erreurs innées du métabolisme. Ils regroupent des maladies multi-systémiques caractérisées par une grande hétérogénéité clinique et génétique.

Nous rapportons les observations de deux sœurs, issues d'un mariage consanguin, suivies depuis plus de dix ans pour une déficience intellectuelle (DI) syndromique associant une dysmorphie faciale, une atrophie chorio-rétinienne, un strabisme avec nystagmus et une atrophie cérébelleuse à l'IRM cérébrale. L'exome clinique a été réalisé chez une patiente par le kit Trusight One d'Illumina. L'analyse des données a mis en évidence un nouveau variant c.460T>C (p.Ser154Pro) à l'état homozygote au niveau du gène *SRD5A3* (NM_024592.4). Ce variant faux sens, jamais rapporté dans les bases de données, affecte un nucléotide hautement conservé au cours de l'évolution et crée un changement des propriétés physico-chimiques. L'iso-électrofocalisation de la transferrine et l'étude de la ségrégation familiale ont permis de confirmer la pathogénicité de ce variant, classé ainsi comme pathogène selon les critères ACMG (PM2, PP1, PP2, PP3, PS3).

SRD5A3-CDG (CDG 1q) (OMIM #612379) est une maladie rare rapportée chez 43 patients à ce jour. Elle se distingue par une grande variabilité phénotypique associant en plus du tableau ophtalmo-cérébelleux présents chez nos patientes, d'autres atteintes systémiques comme l'atteinte cutanée, une ataxie et des troubles hématologiques et hépatiques. La majorité des variants pathogènes identifiés sont tronquants (14/17) et aucune corrélation génotype-phénotype n'a été établie jusqu'à ce jour devant la présence de patients ayant des variations tronquantes associées à des tableaux cliniques modérés. Afin de mieux comprendre l'impact de ce nouveau variant faux sens sur la protéine *SRD5A3*, nous avons précédé à une modélisation 3D. Le modèle généré suggère que la protéine *SRD5A3* est une protéine transmembranaire ayant huit hélices transmembranaires. L'analyse des simulations de dynamique moléculaire a montré que le résidu 154 pourrait être situé dans un site actif à fort potentiel de la protéine et que la substitution de Ser par Pro au résidu 154 affecte la boucle $\alpha6$ - $\alpha7$ qui devenait moins mobile en présence de Pro affectant la liaison du ligand.

A travers cette observation, nous soulignons l'implication des CDGs comme une cause métabolique de la DI restant à ce jour sous diagnostiqués et l'apport de l'exome clinique dans l'exploration de la DI surtout devant des présentations phénotypiques très hétérogènes.

x28774 : Le mélanome oral canin, comme modèle des mélanomes muqueux chez l'Homme : caractérisation de 2 sous types moléculaires présentant des options thérapeutiques différentes**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

anais Prouetau (1), Stéphanie Mottier (1), Aline Primot (1), Edouard Cadieu (1), Laura Bachelot (1), Nadine Botherel (1), Florian Cabillic (2), Armel Houel (1), Laurence Cornevin (2), Camille Kergal (1), Sebastien Corre (1), Jérôme Abadie (3), Christophe Hitte (1), David Gilot (1), Kerstin Lindblad-Toh (4), Catherine Andre (1), Thomas Derrien (1), Benoit Hedan (5)

1. , IGDR UMR 6290 CNRS, rennes, France
2. , Laboratoire de cytogénétique et biologie cell, rennes, France
3. , ONIRIS, Nantes, France
4. , Uppsala University, Uppsala, Suède
5. , IGDR UMR 6290 CNRS, rennes, France

Mots clefs : mélanome muqueux, model spontané, chien, immunothérapie, thérapie ciblée**Résumé :**

Le mélanome muqueux (MM) est un sous-type rare de mélanome se développant dans la sphère oropharyngée ou sur les muqueuses ano-vaginales. Malgré les avancées génétiques et thérapeutiques, le pronostic de ce cancer reste très mauvais. En effet ce sous-type est le plus agressif des mélanomes avec un taux de survie à 5 ans de seulement 20 à 25%. Les chiens développent naturellement, avec des prédispositions raciales, et une plus forte fréquence que chez l'Homme, des MM qui montrent de fortes similarités avec les MM humains sur les plans clinique, histologique et génétique. Ainsi le MM canin représente un modèle spontané et immuno-compétent pertinent pour identifier les bases génétiques et explorer les options thérapeutiques pour le MM humain.

Nous avons réalisé l'analyse intégrative des exomes et du RNAseq de 32 MM canins ; ce qui nous a permis d'identifier 2 sous-groupes moléculaires se différenciant par leur microenvironnement et leur contenu en variants structuraux (SV). La sur-expression de gènes liés au microenvironnement et à la réponse cellulaire T est associée au sous groupe avec un faible nombre de SVs, alors que la surexpression de gène de la pigmentation et d'oncogènes tels que *TERT* est associé au sous-groupe enrichis en SV. La surexpression des gènes *CTLA4*, *TIM3*, *LAG3*, impliqués dans le point de contrôle immunitaire et pronostiques de la réponse à l'immunothérapie, suggère que ce sous groupe de mélanomes répondrait à l'immunothérapie. Grâce au séquençage de nouvelle génération, nous avons montré que les MM avec un grand nombre de SV présentent des amplifications focales impliquant plus particulièrement des oncogènes tels que *CDK4*, *MDM2* et une région du chromosome 30 canin (orthologue d'une région du chromosome humain 15) amplifiée dans plus de 50% des cas de MM. Le nombre de copie des gènes de la région (*TRPM7*, *GABPB1*, *USP8* et *SPPL2A*) corrèle significativement avec leur expression. De plus, grâce à des expériences de siRNA sur des lignées de MM canins et humains, nous démontrons que *TRPM7*, *GABPB1* et *SPPL2A* jouent un rôle dans la prolifération des MM humains et canins. Ils représentent ainsi de nouveaux oncogènes candidats pour le MM humain.

Nos résultats suggèrent l'existence de 2 sous-groupes moléculaires de MM oral canin, qui bénéficieraient de prise en charge thérapeutique différentes : inhibiteurs de point de contrôle immunitaire vs thérapie ciblée. Ces résultats illustrent l'intérêt du modèle canin pour identifier des mécanismes génétiques et de nouvelles pistes thérapeutiques pour des cancers rares humains.

x28775 : Une première identification d'une double mutation affectant le domaine TRD de la protéine MeCP2 chez une patiente atteinte du syndrome de Rett : Etude génétique et investigation bioinformatique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Rania GHORBEL (1, 2), Raouia GHORBEL (1), Aida Rouissi (3), Leila Ammar-Keskes (1), Naziha Gouider-Khouja (3), Faiza Fakhfakh (4)

1. Laboratoire de génétique moléculaire humaine, Faculté de médecine de Sfax, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de Génétique Moléculaire et Fonctionnelle, Faculté des Sciences de Sfax, Sfax, Tunisie
3. Service de neurologie de l'enfant et de l'adolescent, Institut national Mongi Ben Hmida de neurologie, Tunis, Tunisie
4. Laboratoire de génétique moléculaire et fonctionnelle, faculté des sciences de sfax université de sfax Tunisie, Sfax, Tunisie

Mots clefs : Syndrome de Rett, MECP2, TRD, c.695 G > T, c.880C > T

Résumé :

Le syndrome de Rett est une maladie rare qui altère le développement du système nerveux, qui est liée au chromosome X, avec une prévalence d'environ 1/10 000 à 1/15000.

Cette maladie se manifeste par une déficience intellectuelle et motrice profonde. Elle est caractérisée par une période de développement apparemment normal jusqu'à l'âge de 6 à 18 mois, lorsque les capacités motrices et de communication régressent, causées par des mutations survenues dans le gène *MECP2*, codant pour la protéine de liaison méthyl-CpG 2.

Notre recherche rapporte une étude moléculaire via le séquençage automatique du gène *MECP2* qui révèle pour la première fois, une nouvelle double mutation inhabituelle (c.695 G>T et c.880C > T) située dans une région hautement conservée du gène *MECP2* affectant le domaine de répression de la transcription (TRD) de la protéine MeCP2 et provoquant pour la première fois un phénotype sévère du syndrome de Rett.

De plus, l'étude bioinformatique démontre que la nouvelle mutation identifiée, (c.695 G > T), est probablement très délétère, ce qui affecte la protéine MeCP2 et présentant notamment un impact endommageant sur l'expression du gène *MECP2*.

Aussi, il a été révélé que la présence de cette nouvelle mutation (c.695 G > T) affecte probablement les repliements et diminue la stabilité des différentes structures du gène *MECP2*.

Ainsi, le domaine TRD altéré engendre un processus perturbé des fonctions de la protéine MeCP2. Par conséquent, il s'agit de la première étude qui met en évidence une nouvelle double mutation affectant le domaine de répression de la transcription (TRD) de la protéine MeCP2 chez une patiente atteinte du syndrome de Rett avec un phénotype clinique sévère dans la région de l'Afrique du Nord.

Pièce jointe : Résumé Rania Ghorbel 11ème Assise génétique humaine et médicale.docx

x28777 : Caractérisation fonctionnelle de sept variations faux-sens dans le gène du récepteur sensible au calcium (CASR)

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Andreea Apetrei (1), Nicolas Richard (1), Justine Bachetta (2), Stéphane Allouche (3), Sandrine Lemoine (4), Laurence Dubourg (4), Mathilde Mauras (2), Danae Dudognon (5), Caroline Bourjault (6), Paul Fontaine (7), Antoine Resbeut (7), Anthony Groso (7), Nicolas Gruchy (1), Arnaud Molin (7)

1. Département de Génétique, Centre de Référence pour le Métabolisme Phosphocalcique, EA7450 BioTARGen, Université de Caen Normandie, CHU de Caen Normandie, CAEN, France
2. Service de néphrologie-rhumatologie-dermatologie pédiatriques - Néphrologie, CHU de Lyon HCL - GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon, France
3. Service de Biochimie, Université de Caen Normandie, CHU de Caen Normandie, Caen, France
4. Service de Néphrologie et d'exploration fonctionnelle rénale, CHU de Lyon HCL - Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France
5. Service de pédiatrie, CH Robert Ballanger , Aulnay sous Bois, France
6. Service de Pédiatrie, GH Bretagne Sud , Lorient, France
7. Département de Génétique, Centre de Référence pour le Métabolisme Phosphocalcique, EA7450 BioTARGen, Université de Caen Normandie, CHU de Caen Normandie, Caen, France

Mots clefs : CASR, étude fonctionnelle, variations faux-sens

Résumé :

Le récepteur sensible au calcium (CaSR) est un récepteur couplé aux protéines G qui régule l'homéostasie du calcium extracellulaire (Ca²⁺+e), codé par le gène *CASR*. Cette régulation se fait par la mobilisation du calcium intracellulaire (Ca²⁺+i) et la voie de signalisation MAPK. L'importance du CaSR dans l'homéostasie du Ca²⁺+e a été démontrée par l'identification de mutations du gène *CASR* entraînant une perte ou un gain de fonction qui mènent à l'hypercalcémie hypocalciurique familiale de type 1 (HHF1) ou à l'hypocalcémie autosomique dominante (HAD), respectivement.

Dans cette étude, nous avons analysé le gène *CASR* dans sept familles différentes présentant des anomalies du métabolisme phosphocalcique. Le séquençage du gène *CASR* a été réalisé sur l'ADN génomique leucocytaire. Sept variants génétiques faux-sens hétérozygotes ont été identifiés : c.85A > G p.(Lys29Glu) dans une famille HAD, c.134C > A p.(Ala45Glu) chez une patiente présentant une néphrolithiase et une hypercalciurie, c.482A > G p.(Tyr161Cys), c.1712G > A p.(Cys571Tyr), c.2478C > G p.(Ile826Met), c.2602T > G p.(Tyr868Asp) et c.2629A > G p.(Asn877Asp) dans cinq familles HHF1 différentes. Afin d'étudier la fonctionnalité de ces variants *CASR*, ceci ont été introduites par mutagenèse dirigée dans un vecteur plasmidique exprimant le *CASR* sauvage. Des cellules embryonnaires humaines de rein HEK293 ont été transfectées avec le *CASR* sauvage, variant ou cotransfecté avec les deux vecteurs. Deux voies de signalisation principales du CaSR ont été étudiées en utilisant des plasmides rapporteurs ; des éléments de réponse de NFAT pour étudier la mobilisation de Ca²⁺+i et des éléments SRE pour l'activité de la voie MAPK en réponse à la variation de la concentration de Ca²⁺+e.

L'étude fonctionnelle réalisée dans les cellules transfectées avec le variant Lys29Glu est en faveur d'une augmentation de la réponse à la stimulation au Ca²⁺+e en comparaison avec le *CASR* sauvage et donc d'un effet gain de fonction. Tyr161Cys, Cys571Tyr, Ile826Met, Tyr868Asp et Asn877Asp présentent une diminution significative de la réponse en comparaison avec le sauvage, en faveur d'une perte de fonction. L'étude fonctionnelle réalisé sur les cellules transfectées avec le variant Ala45Glu sont en faveur d'une absence d'effet sur le fonctionnement protéique.

Nous rapportons cinq mutations faux-sens inactivatrices du gène *CASR* dans cinq familles avec HHF1, une mutation faux-sens activatrice du gène *CASR* présente dans une famille avec HAD et un variant qui n'a probablement pas d'impact sur la fonction protéique. Ce travail permet d'élargir le spectre des variants pathogènes du gène *CASR*.

x28778 : Echecs de DPNI : étiologies et devenir de la grossesse

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Priscillia Gabriel (1), Olivia Amselem (1), Charlotte Panissard (2), Erika Launay (3), Olivier Picone (4), Alexandre Vivanti (5), Morgane Valentin (6), Hanane Bouchghoul (7), Pierre François Ceccaldi Carp (8), Audrey Rosefort (9), Lionel Carbillon (10), Jean Louis Benifla (11), Marc Dommergues (12), Jonathan Rosenblatt (13), Jean-Marie Jouannic (14), Laurent Salomon (15), Jean-Michel Dupont (2), Mathieu Barthelemy (16), Vassilis Tsatsaris (1), Laïla El Khattabi (2, 17)

1. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Cochin, Paris, France
2. Médecine génomique, Hôpital Cochin, Paris, France
3. Laboratoire de Cytogénétique, CHU Rennes, Rennes, France
4. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France
5. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Antoine Bécclère, Clamart, France
6. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Bichat, Paris, France
7. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Kremlin Bicêtre, Kremlin Bicêtre, France
8. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Beaujon, Clichy, France
9. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Tenon, Paris, France
10. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Jean Verdier, Bondy, France
11. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Lariiboisière, Paris, France
12. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
13. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Robert Debré, Paris, France
14. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Trousseau APHP, Sorbonne Université, Paris, France
15. Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
16. Plateforme bioinformatique MOABI, APHP, Paris, France
17. Institut Cochin U1016, Université de Paris, Paris, France

Mots clefs : Dépistage prénatal non invasif, ADN libre circulant, trisomie 21, ADNlc T21, échec, issue de grossesse

Résumé :

Rationnel :

Le taux d'échec du test de dépistage prénatal non invasif de la trisomie 21, ADNlc T21, varie de 0,2 à 9,6% dans la littérature. Il existe très peu de données sur les issues de grossesse et il n'y a pas de recommandations sur la conduite à tenir.

Objectifs :

L'objectif principal de notre étude était de décrire les issues des grossesses en cas d'échec de l'ADNlc T21. Les objectifs secondaires étaient de décrire les causes et le choix des patientes.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur les données de la plateforme APHP de dépistage non invasif. Nous avons inclus les femmes ayant eu un échec au 1^{er} prélèvement, suivies dans l'une des 13 maternités de l'APHP et ayant accouché à la date de l'étude (mai 2017-juillet 2019). Les tests ont été réalisés par une technique pangénomique CE-IVD (NIPT VeriSeq® v1). Les issues de grossesse ont été recueillies auprès des 13 maternités de l'APHP.

Résultats :

Sur 15 675 tests réalisés, le taux d'échec primaire était de 1,7% et tombe à 1% après un second prélèvement. Après un 1^{er} échec, 65% des patientes ont opté pour un 2^{ème} test, 2% pour une amniocentèse et 32% pour une surveillance échographique. 63% des échecs avaient pour cause une fraction fœtale insuffisante, résolus dans plus de 75% des cas au 2^{ème} prélèvement. 18% des échecs présentaient un profil en faveur d'une trisomie rare, parmi lesquels une trisomie 9 en mosaïque et une trisomie 10 partielle ont été diagnostiquées après prélèvement invasif, en accord avec le profil du séquençage. Sur 81% d'issues collectées, il y avait 95% de nouveau-nés bien portants et 5% de complications (MFIU, FC ou IMG).

Conclusion :

Les échecs du test ADNlc T21 sont rarement associés à une anomalie chromosomique fœtale (<1%) ; les seuls cas de ce type dans notre cohorte ont développé des anomalies échographiques découvertes ultérieurement.

Pièce jointe : Abstract_Assises2022_DPNI_echecs.docx

x28780 : The clinical and genotypic spectrum of scoliosis in multiple pterygium syndrome: A case series on 12 children

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Noémi DAHAN-OLIEL (1, 2), Klaus DIETRICH (3, 4), Frank RAUCH (1, 5), Ghalib BARDAI (1, 5), Taylor BLONDELL (6), Anxhela Gjyshti GUSTAFSON (7), Reggie HAMDY (1, 5), Xenia LATYPOVA (8), Kamran SHAZAND (7), Philip GIAMPIETRO (9), Harold J.P. VAN BOSSE (6)

1. Pediatric orthopedics, Shriners Hospitals for Children, QC H4A 0A9, Montréal, Canada
2. School of Physical & Occupational Therapy, Faculty of Medicine and Health Sciences, McGill University, Montreal, QC H3G 2M1, Montréal, Canada
3. Service de Génétique, Génomique et Procréation, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, La Tronche, France
4. Inserm, U1209, Institut Of Advanced Biosciences, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France
5. , Faculty of Medicine and Health Sciences, McGill University, Montreal, QC H3G 2M1, Montréal, Canada
6. Pediatric orthopedics, Shriners Hospitals for Children, Philadelphia, PA 19140, USA, Philadelphia, Etats-Unis
7. Genomics department, Shriners Hospitals for Children Headquarters, Tampa, FL 33607, USA, Tampa, Etats-Unis
8. Laboratoire de Génétique Moléculaire, Maladies Héritaires et Oncologie, CHU Grenoble Alpes, Site Nord, 38700 La Tronche, France, Grenoble, France
9. Department of Pediatrics, University of Illinois-Chicago, Chicago, IL 60607, USA, Chicago, Etats-Unis

Mots clefs : Escobar syndrome, multiple pterygium syndrome, arthrogryposis multiplex congenita, scoliosis

Résumé :

Context: Multiple pterygium syndrome (MPS) is a genetically heterogeneous rare form of arthrogryposis multiplex congenita characterized by joint contractures and webbing or pterygia (neck, axillae, antecubital, knee), as well as distinctive facial features related to diminished fetal movement. It is dDevelopmental spine deformities are common, may present early and progress rapidly, requiring regular follow-up and orthopedic management.

Objective: This case series describes the clinical features and scoliosis treatment on 12 patients from 11 unrelated families in Canada, United States and France.

Results: A molecular diagnosis was confirmed in seven; two with MYH3 variants and five with CHRNG. Scoliosis was present in all but our youngest patient. The remaining 11 patients spanned the spectrum between mild (curve $\leq 25^\circ$) and malignant scoliosis ($\geq 50^\circ$ curve before 4 years of age); the two patients with MYH3 mutations presented with malignant scoliosis. Bracing and serial spine casting appear to be beneficial for a few years; non-fusion spinal instrumentation may be needed to modulate more severe curves during growth and spontaneous spine fusions may occur in those cases.

Conclusion: Molecular diagnosis and careful monitoring of the spine is needed in children with MPS.

x28782 : Diagnostic prénatal par séquençage de l'exome entier chez des fœtus avec anomalies échographiques

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Aicha Boughalem (1), Detlef Trost (1), Patricia Blanchet (2)

1. génétique, Laboratoire CERBA, PARIS, France

2. Département de Génétique Médicale Centre de Référence Sud « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » , CHU Hôpital Arnaud de Villeneuve 34295 Montpellier Cedex 5, Montpellier , France

Mots clefs : Séquençage d'exome complet (WES) ; prénatal ; Séquençage d'Exome en TRIO ; Signe d'appel échographique.

Résumé :

Séquençage de l'exome entier chez des fœtus avec anomalies échographiques

Boughalem Aïcha¹, Trost Detlef¹, Ciorna-Monferrato Viorica³, Kleinfinger Pascale¹, Lohmann Laurence¹, Armel Luscan¹, Valduga Mylène¹, Blanchet Patricia², Costa Jean Marc¹,

1 Laboratoires CERBA, 7/11 rue de l'Equerre, Parc d'Activités "les Béthunes", 95 310 Saint Ouen l'Aumône, France.

2Département de Génétique Médicale, Centre de Référence « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs », CHU Hôpital Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier Cedex 5, France

3 Génétique Médicale et Oncogénétique, Hôpital Femme Mère Enfant, CHR Metz-Thionville, site de Mercy, 1, Allée du Château, 57085 Metz Cedex 03, France

Introduction : Les anomalies du développement fœtal sont en partie d'origine génétique. L'aneuploïdie fœtale ainsi que les anomalies de la structure chromosomique sont aujourd'hui explorées par caryotype et caryotype moléculaire (ACPA) en cas de signes d'appels échographiques fœtaux. L'utilité du séquençage de l'exome entier (WES) prénatal est discuté. Les informations sur l'intérêt du WES prénatal restent limitées.

Méthode : Dans notre cohorte de 189 fœtus à caryotype et ACPA sans anomalie, un séquençage de l'exome entier en TRIO avec les parents a été réalisé. Tous les fœtus présentaient des anomalies échographiques de pronostic péjoratif. L'analyse Trio a été réalisées sur des grossesses en cours pour signes échographiques.

Résultats : Un variant pathogène ou probablement pathogène a été identifié chez 42 des 189 (22%) fœtus analysés. L'origine des variants pathogènes ou probablement pathogènes étaient : 23 variants dominants de novo, 9 variants homozygotes 5 variants composite hétérozygotes associés à des pathologies de transmission récessives. Le délai de rendu des résultats pour un TRIO anténatal varie entre 15 à 21 jours. La consanguinité concerne 17 couples (17/189). L'âge médian du prélèvement fœtal est de 26 semaines d'aménorrhées.

Conclusion : Le séquençage de l'exome en TRIO a permis d'identifier une cause génétique aux anomalies fœtales observées chez 42 des 189 fœtus non sélectionnés (22%). Ceci a permis de réaliser un conseil génétique pour les familles et de proposer en cas de maladie récessive un diagnostic prénatal ciblé lors d'une nouvelle grossesse.

Mots clés : Séquençage d'exome complet (WES) ; prénatal ; Séquençage d'Exome en TRIO ; Signe d'appel échographique.

x28783 : Exploration par séquençage haut débit d'une série de 10 patients Tunisiens présentant un tableau d'encéphalopathie développementale et épileptique : Particularités électro-cliniques et génétiques.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Ikhlas BEN AYED (1, 2), Olfa JALLOULI (3), Imene BOUJELBENE (1), Salma Mallouli (3), Mariem Ben said (2), Fatma Kammoun (3), Amal Souissi (2), Ines Elloumi (2), Abdelaziz Tlili (4), Faiza Fakhfakh (5), Laurent Villard (6), Sarah Weckhuysen (7), Saber MASMOUDI (2), Chahnez TRIKI (3)

1. Service de Génétique Médicale, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie , Université de Sfax, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de Procédés de Criblage Moléculaire et Cellulaire, centre de biotechnologie, Sfax, Tunisie, Université de Sfax, Sfax, Tunisie
3. Service de Neurologie pédiatrique, Hôpital Hédi Chaker, Sfax, Tunisie , Université de Sfax, Sfax, Tunisie
4. Department of Applied Biology, College of Sciences , University of Sharjah, SHARJAH, Émirats arabes unis
5. Laboratory of Molecular and Functional Genetics, Faculty of Science, Université de Sfax, Sfax, Tunisie
6. Département de Génétique Médicale, Hôpital d'Enfants de la Timone, Marseille, France
7. Department of Neurology, University Hospital, Antwerp, Belgique

Mots clefs : encéphalopathie développementale et épileptique, séquençage haut débit, consanguinité**Résumé :**

Les encéphalopathies développementales et épileptiques (EDE) constituent un groupe hétérogène de pathologies sévères avec un large spectre phénotypique et une grande hétérogénéité génétique. Dans le contexte de populations consanguines comme en Tunisie, les formes de transmission autosomique récessive semblent être les plus fréquentes. Certes le recours aux techniques de séquençage haut débit a accéléré le diagnostic génétique de cette entité mais le défi majeur reste au niveau de l'interprétation et la classification des variants.

Dans le cadre du projet SEED*, une série de dix patients non apparentés présentant une EDE ont été explorés par un séquençage haut débit sur un Miseq (Illumina). Un séquençage par un panel à façon contenant 20 gènes les plus impliqués dans l'EDE utilisant la technologie *Haloplex* d'Agilent a été utilisé pour tous nos patients. Un exome clinique était par la suite réalisé pour trois cas négatifs en utilisant le kit *TruSight One* d'Illumina.

Parmi les dix patients, la confirmation génétique n'a pu être retenue que pour une seule patiente ayant un tableau de spasmes infantiles par l'identification d'un nouveau variant tronquant survenu *de novo* dans le gène *CDKL5*. Grâce à l'exome clinique réalisé pour trois cas négatifs, nous avons mis en évidence un variant faux sens probablement pathogène au niveau de la région C-terminale du gène *PIGT* chez une patiente présentant un tableau d'encéphalopathie développementale et une épilepsie bien équilibrée. Ce cas supporte l'hypothèse d'une corrélation génotype-phénotype au niveau de ce gène impliqué dans la stabilité et le fonctionnement du complexe glycosylphosphatidylinositol transamidase. Pour les deux autres cas, deux nouveaux variants faux-sens classe 3 (variants de signification inconnue) ont été identifiés à l'état homozygote. Le premier variant localisé dans le gène *CC2D1A*, impliqué dans une forme de DI autosomique récessive (OMIM #608443)a été identifié chez une patiente présentant un phénotype pouvant être compatible. Elle présente en effet un syndrome de Lennox Gastaut, une dysmorphie faciale, une microcéphalie et une dysgénésie hippocampique gauche. Le deuxième variant, localisé au niveau du gène *COG4* qui est impliqué dans l' Anomalie congénitale de la glycosylation de type IIj (OMIM #613489), a été identifié chez une patiente ayant un tableau d'épilepsie néonatale précoce et il est prédit pathogène.

L'identification de deux variants de classe 4, 5 responsables de l'épilepsie pour deux patientes nous a permis de les rendre dans le cadre de diagnostic et d'améliorer le conseil génétique proposé à ces familles. Ce travail met en exergue la complexité du diagnostic génétique de EED et l'intérêt d'explorer une large cohorte de patients du Nord-Afrique afin de caractériser le paysage génétique de cette entité dans cette région non encore explorée.

* : *Strengthening The Sfax University Expertise For Diagnosis And Management of Epileptic Encephalopathies*

x28786 : Intérêt de l'analyse du génome entier pour les maladies génétiques de la substance blanche: expérience de la préindication «leucodystrophies »**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Imen Dorboz (1, 2), Adina Ilea (3), Monique Elmaleh (4), Xavier Ayrignac (5), Catherine Sarret (6), Fanny Mochel (7), Odile Boespflug-Tanguy (3, 1), Séverine Drunat (8, 9)

1. INSERM UMR-U1141, DHU PROTECT, Hôpital Robert Debré, Paris, France
2. CRMR LEUKOFRANCE, Hôpital Robert Debré, Paris, France
3. CRMR LEUKOFRANCE, Hôpital Robert Debré, Paris, France
4. Radiologie Pédiatrique, , Paris, France
5. Neurologie, CHRU Montpellier - Centre Hospitalier Régional Universitaire, Montpellier, France
6. service de génétique médicale, Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand, France, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
7. Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute ICM, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Centre national de la recherche scientifique, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Départements Médico-Universitaires Neurosciences 6, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France
8. U.F. de Génétique Moléculaire DMU BioGeM, Hôpital Robert Debré, Paris, France
9. INSERM UMR 1141, Université de Paris, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Mots clefs : Leucodystrophies, Génome entier, substance blanche**Résumé :**

Le Plan national France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025) vise grâce au séquençage en routine du génome, une prise en charge diagnostique et thérapeutique optimisée. La préindication «leucodystrophies» a fait partie de la première vague d'appel d'offre PFMG2025. Les Leucodystrophies et les leucoencephalopathies génétiques, sont un groupe de maladies de la substance blanche du SNC dont la reconnaissance est basée sur l'IRM cérébrale. Du fait de leur hétérogénéité phénotypique et génotypique les anomalies moléculaires en cause sont encore ignorées dans 40% des cas après analyse NGS avec un panel ciblé de 153 gènes. Les RCP mensuelles pré et post séquençages sont nationales, communes à SEQOIA et AURAGEN, impliquant 6 experts (1 neurologue, 1 neuropédiatre, un neurogénéticien adulte et un autre enfant et deux biologistes moléculaires). Elles s'appuient sur l'évaluation obligatoire des dossiers aux RCP cliniques de diagnostics mensuelles (une adulte et une enfant) afin d'éliminer une cause acquise et définir les éléments cliniques pertinents susceptibles d'orienter l'analyse du génome. Nous rapportons ici l'expérience réalisée avec la plateforme SEQOIA effective depuis Novembre 2019, celle d'AURAGEN n'étant effective que depuis 6 mois.

En 18 mois, 129 prescriptions ont été réalisées sur SPICE (94 % en trio, 121 enfants). 97% ont eu un panel préalable. 25 cas (19%) sont encore en attente de prélèvements. 87 patients (67%) ont déjà été séquencés. 36 cas sont en cours d'analyse. Sur les 51 cas analysés avec le logiciel GLEAVES, 28 (55%) ont fait l'objet d'un compte rendu : négatif dans 5 cas et positif dans 23 cas (variants de classe 4 ou 5). Dans 23 cas (27%) des analyses complémentaires sont en cours pour valider le caractère pathogène des variants identifiés (classe 3).

Au total l'analyse génome entier a permis dans 45% des cas d'identifier une anomalie génétique utilisable pour le conseil génétique et dans 45% des cas d'orienter les études complémentaires nécessaires pour confirmer ou non les anomalies moléculaires en cause. Les gènes identifiés confirment l'hétérogénéité de ces affections. L'expérience acquise permet de mieux orienter les patients pouvant bénéficier d'emblée d'une analyse du génome entier, le panel étant réservé aux formes avec un marqueur clinique (IRM+++ ou biochimique permettant d'aller rapidement au diagnostic ciblé.

x28788 : Translocation déséquilibrée de novo entre les chromosome 13 et 18 avec formation d'un chromosome de fusion : un mécanisme rare de monosomie 18p

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Mohamed Ali Bouhlef (1), Malek Bouassida (1), Yosra Lajmi (2), Fatma Maazoun (1), Imen Boujelbene (1), Manel Guirat (1), Souhir Guidara (1), Nourhene Gharbi (1), Ikhlas Benayed (1), Thouraya Kamoun (3), Hassen Kamoun (1), Fatma Abdelhedi (1)

1. Génétique médicale, Hopital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie, Sfax, Tunisie
2. Laboratoire de cytogénétique constitutionnelle pré et postnatale, Hôpital Cochin, Paris, France, Paris, France
3. Service de Pédiatrie, Hopital Hedi Chaker, Sfax, Tunisie, Sfax, Tunisie

Mots clefs : Monosomie 18p, ACPA, chromosome de fusion, gène MYOM1, déficience intellectuelle

Résumé :

La monosomie 18p est une anomalie chromosomique résultant de la délétion de tout ou d'une partie du bras court (p) du chromosome 18. Sur le plan génétique, ce syndrome est dû dans 2/3 des cas à une simple délétion terminale 18p survenant de novo. Exceptionnellement la monosomie 18p est secondaire à une translocation déséquilibrée entre le chromosome 18 et un acrocentrique avec la formation d'un chromosome de fusion et la perte de tout le bras p du chromosome 18. Nous rapportons à travers ces deux observations le deuxième cas illustrant ce mécanisme cytogénétique rare.

Il s'agit de deux jumeaux, issus d'une grossesse bichoriale biamniotique. L'enquête familiale a noté la notion de consanguinité lointaine chez les parents, la notion de mort fœtale in utero au 7^{ème} mois de grossesse chez la mère et une épilepsie avec difficultés scolaires chez un cousin paternel. Les deux jumeaux étaient adressés à l'âge de 5 ans à notre consultation pour retard de croissance, retard du développement psychomoteur et dysmorphie faciale. L'anamnèse trouve la notion de retard des acquisitions motrices avec une marche à l'âge de 2 ans et un retard du langage et des troubles de l'élocution. L'examen clinique montre un retard staturo-pondéral à -4 DS avec microcéphalie à -2,5 DS et une dysmorphie faciale avec des anomalies dentaires. Un caryotype sur lymphocytes périphériques, réalisé pour les 2 enfants a montré une translocation déséquilibrée entre les chromosomes 13 et 18 et générant un chromosome de fusion avec perte du bras court du chromosome 18, soit la formule chromosomique suivante : 45,XY, der(18) t(13 ;18)(q12.1 ;p11.2). Nous concluons que cette anomalie de structure est survenue de novo devant l'absence d'anomalies aux caryotypes des parents. L'étude par FISH, en utilisant des sondes peinture des chromosomes 13 et 18, a confirmé que cette translocation implique uniquement ces deux chromosomes. Un complément d'étude par analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) est en cours pour mieux caractériser la taille de la délétion ainsi que les points de cassures.

Cette observation illustre un mécanisme très rare de monosomie 18p secondaire à une translocation déséquilibrée entre le chromosome 18 et un acrocentrique. Jusqu'à présent, un seul cas a été rapporté dans la littérature ; il s'agit d'un cas de monosomie 18, héritée sur un mode autosomique dominant et ségrégant avec une dystonie musculaire, laissant suggérer que le gène *MYOM1* localisé en 18p1.31 serait responsable des anomalies musculaires associées à la monosomie 8p. L'absence d'anomalies musculaires chez nos patients pourraient être expliqués par l'absence de délétion de ce gène. Pour confirmer cette hypothèse et mieux caractériser cette anomalie de structure une ACPA sera réalisée.

x28789 : Phénotype cardiaque dans le syndrome de Stormorken

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Gilles Morin (1), Florence Jobic (1), Sara Costantini (2), Nicolas Gruchy (3), Didier Hérent (4), Sabine Dirani (5), Alexis Billes (2), Damiens Bodet (6), Marion Gérard (7), Guillaume Jedraszak (8)

1. Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens, Amiens, France
2. Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
3. Service de Génétique Médicale, CHU de Caen, Caen, France
4. Laboratoire de Génétique Constitutionnelle, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
5. Service de Cardiologie Pédiatrique, CHU Amiens Picardie, Amiens, France
6. Service d'Hématologie Immunologie Oncologie Pédiatrique, CHU de Caen, Caen, France
7. Service de Génétique Clinique, CHU de Caen, Caen, France
8. Laboratoire de Cytogénétique et Biologie de la Reproduction, CHU Amiens, Amiens, France

Mots clefs : Syndrome de Stormorken, STIM1, mort subite, rythmopathie, tachycardie

Résumé :

Le syndrome de Stormorken (STRMKS, MIM #185079) est une maladie héréditaire rare et complexe qui se caractérise par une atteinte musculaire, un myosis, une thrombopathie avec thrombopénie, un hyposplénisme, une ichtyose, une dyslexie et une petite taille. Les patients présentent une élévation de la créatine kinase, une myopathie à agrégats tubulaires (TAM), et souvent une hypocalcémie modérée. Le STRMKS résulte de la présence de la variation hétérozygote gain-de-fonction p.R304W (c.910C > T) de la protéine STIM1. Jusqu'à présent, seulement une vingtaine de patients différents ont été rapportés. Ainsi, le phénotype de cette affection et son évolution n'ont probablement pas été complètement caractérisés. D'autres variations des domaines EF-hands de STIM1 et de son partenaire ORAI1 ont été décrites et induisent un phénotype moins complet, essentiellement musculaire (TAM). Les protéines STIM1 et ORAI1 sont les acteurs clés de l'entrée capacitative du calcium dans de nombreux types cellulaires. STIM1 joue le rôle de détecteur (sensor) du niveau de calcium dans le réticulum endoplasmique. ORAI1 constitue le canal qui permet l'entrée du calcium extracellulaire dans la cellule lorsque les réserves sont trop basses. Dans le STRMKS et les TAM liées à STIM1 et ORAI1, le système est en permanence activé et les entrées intracellulaires de calcium trop importantes.

Nous rapportons ici l'observation d'un nouveau patient atteint de STRMKS. Il s'agit d'un garçon de 10 ans qui présente un myosis sévère, une thrombopénie chronique, des hématomes sous-cutanés multiples, une hypocalcémie modérée, une petite taille, une microcéphalie et des éruptions cutanées récurrentes. Son père et sa sœur sont indemnes. Sa mère est décédée subitement à 41 ans, probablement d'un problème cardiaque, une cardiomyopathie hypertrophique du ventricule gauche ayant été découverte à l'autopsie. Deux oncles maternels de sa mère étaient précédemment décédés de mort subite. L'histoire médicale de la mère n'était cependant pas suggestive de STRMKS, mais malheureusement, nous n'avons pas réussi à la tester pour STIM1.

Nous discutons ici le phénotype cardiaque observé parmi les patients atteints de STRMKS et de formes essentiellement musculaires (TAM) liées à STIM1 et ORAI1. A notre connaissance, un patient STRMKS (variation p.R304W de STIM1) a présenté des accès de tachycardie supraventriculaire dès le premier mois de vie. Deux patients atteints de TAM ont présenté un bloc auriculo-ventriculaire, de grade 3 pour l'un (variant p.G81A de STIM1), nécessitant la mise en place d'un pacemaker à 50 ans, de grade 2 pour l'autre (variant p.G81A de STIM1) nécessitant un

pacemaker dès 29 ans. Enfin, un patient atteint de TAM avait une fonction systolique ventriculaire gauche modérément altérée dès l'âge de 26 ans (variant p.G81N de STIM1). Ces observations suggèrent un rôle important de l'entrée capacitative du calcium dans le fonctionnement cardiaque.

x28790 : Régulation des lipides plasmatiques et du risque cardiometabolique par GPR146

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Antoine Rimbart (1), Ming Yeung (2), Nawar Dalila (3), Haojie Yu (4), Natalia Loaiza (5), Federico Oldoni (6), Adriaan van der Graaf (7), Siqi Wang (8), MA Said (9), Lisanne Blauw (10), Aurore Girardeau (11), Lise Bray (12), Amandine Caillaud (11), Vincent Bloks (13), Marie Marrec (11), Matthieu Pichelin (11), Philippe Moulin (14), Patrick Rensen (15), Bart van de Sluis (5), Harold Snieder (16), Mathilde Di Filippo (17), Pim van der Harst (2), Anne Tybjaerg-Hansen (18), Zimmerman Philip (19), Bertrand Cariou (11), Jan Albert Kuivenhoven (5)

1. , , Nantes, France
2. Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands, Groningen, Pays-Bas
3. Section for Molecular Genetics, Department of Clinical Biochemistry, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Blegdamsvej , Copenhagen, Danemark
4. Department of Biochemistry, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore; Precision Medicine Research Programme, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore, Singapour
5. Department of Pediatrics, Section Molecular Genetics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV, Groningen, the Netherlands, Groningen, Pays-Bas
6. Department of Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390, Dallas, Etats-Unis
7. Department of Genetics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV, Groningen, the Netherlands, Groningen, Pays-Bas
8. Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands, Groningen , Pays-Bas
9. Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV, Groningen, the Netherlands, Groningen, Pays-Bas
10. Department of Medicine, Division of Endocrinology, and Einthoven Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA, Leiden, the Netherlands, Groningen, Pays-Bas
11. Université de Nantes, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, F-44000 Nantes, France, Nantes, France
12. Université de Nantes, CHU Nantes, CNRS, INSERM, l'institut du thorax, F-44000 Nantes, France, Nantes, France
13. Sections of Molecular Metabolism and Nutrition, Department of Pediatrics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands, Groningen, Pays-Bas
14. CarMen Laboratory, INSERM, INRA, INSA Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Pierre-Bénite, France, Lyon, France
15. Department of Medicine, Division of Endocrinology, and Einthoven Laboratory for Experimental Vascular Medicine, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA, Leiden, the Netherlands, Leiden, Pays-Bas
16. Department of Epidemiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, 9700 RB, Groningen, The Netherlands, Groningen, Pays-Bas
17. Hospices Civils de Lyon, Fédération d'endocrinologie, maladies métaboliques, diabète et nutrition, Hôpital Louis Pradel, Bron, France, Bron, France
18. Section for Molecular Genetics, Department of Clinical Biochemistry, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Blegdamsvej , Copenhagen, Danemark
19. NEBION AG, Hohlstrasse 515, 8048 Zurich, Switzerland, Zurich, Suisse

Mots clefs : GPR146, métabolisme, lipides, cardiovasculaire

Résumé :

BACKGROUND

The genetic etiology of hypocholesterolemia has only been partly elucidated. The present study addresses a new role for the *GPR146* gene, encoding for the G-protein coupled receptor 146, in hypocholesterolemia in humans.

METHODS

To study the role of GPR146 in cholesterol metabolism, we have used common variants in the *GPR146* gene locus (rs1997243 and rs2362529) as genetic research instruments in general population cohorts (the UK Biobank, The Copenhagen City Heart study and the Lifelines). A cohort of subjects with undefined hypocholesterolemia was used to search for mutations in *GPR146*.

RESULTS

Carriers of rs2362529, a common variant associated with decreased *GPR146* gene expression, presented with lower cholesterol and lower risk of coronary artery disease. The effects were found to be gene dose-dependent suggesting biological relevance. A rare genetic variant in *GPR146*, p.Pro62Leu, was found to be overrepresented in individuals with low low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Studies in the UK Biobank indicate that *GPR146*-p.Pro62Leu is a loss-of-function variant that is associated with a beneficial cardiometabolic phenotype. This variant is shown to segregate with low LDL-C in a family with hypocholesterolemia.

CONCLUSIONS

This study reveals genetic *GPR146* impairment as a novel cause of hypocholesterolemia. The findings support the development of GPR146 antagonists to reduce LDL-C and decrease the risk of atherosclerosis cardiovascular disease.

x28792 : Mise au point d'un protocole de séquençage de transcriptome total long-read sur MinION et d'un pipeline d'analyse des données, afin d'étudier l'épissage d'un gène d'intérêt

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Marion Leblanc (1, 2), Thomas Gareau (3), Mathilde Bertrand (3), Ammara Mohammad (4), Elise Liu (5), Frédéric Darios (1), Yannick Marie (4), Khalid El-Hachimi (1, 2), Delphine Bohl (5), Justine Guégan (3), Giovanni Stevanin (1, 2)

1. Equipe Neurogénétique fondamentale et translationnelle, Institut du cerveau (ICM), Paris, France
2. Ecole Pratique des Hautes Etudes, Université PSL, Paris, France
3. iCONICS, Institut du cerveau (ICM), Paris, France
4. Plateforme iGenSeq, Institut du cerveau (ICM), Paris, France
5. Causes de la SLA et mécanismes de la dégénérescence motoneuronale, Institut du cerveau (ICM), Paris, France

Mots clefs : paraplégies spastiques, SPG11, long-read, Oxford Nanopore Technology, transcriptome, isoformes, épissage

Résumé :

Les paraplégies spastiques héréditaires font partie des maladies des neurones moteurs. Au sein de ce groupe de maladies, une grande hétérogénéité peut être observée, aussi bien sur le plan clinique que génétique. Parmi les gènes impliqués, des mutations de type perte de fonction du gène *SPG11* ont été mises en évidence comme une des causes principales de paraplégie spastique héréditaire à transmission autosomique récessive. Le gène *SPG11* est exprimé de façon ubiquitaire au sein de l'organisme, cependant, ses profils d'expression aux niveaux ARN et protéique restent encore inexplorés. Afin de pouvoir définir ces profils d'expression et identifier des potentielles isoformes issues de ce gène, nous avons fait le choix de nous orienter sur un séquençage long-read du transcriptome total de plusieurs types cellulaires issus d'individus contrôles ainsi que de patients, par l'intermédiaire du MinION d'Oxford Nanopore Technologies (ONT). Le transcrit majoritaire et entier de *SPG11* ayant une taille supérieure à 7kb, nous avons modifié le protocole expérimental fourni par ONT afin de favoriser le séquençage de plus grands fragments et un pipeline bioinformatique a été construit pour l'analyse de ces données.

Tout d'abord, le pipeline proposé par ONT a été testé mais s'est avéré inadapté à nos données. Un pipeline à façon a donc été développé selon les étapes suivantes : (1) Seuls les transcrits complets sont retenus, un transcrit est jugé complet selon 2 critères : premièrement, le read supportant ce transcrit doit contenir les adaptateurs à ses 2 extrémités. Deuxièmement, l'insert une fois orienté 5'-3' doit démarrer par un triplet GGG et se terminer par une queue poly-A. (2) Les transcrits sont alignés sur le génome de référence. (3) Les recouvrements des alignements permettent de corriger une partie des erreurs dues à la technologie ONT et bénéficieront de l'ajout de futures données acquises en short read. (4) Les transcrits supportant les mêmes exons sont regroupés pour définir des isoformes de confiance.

Grâce aux mises au point effectuées sur le protocole expérimental ainsi que sur le pipeline d'analyse des données, nous avons pu à ce jour analyser les données issues du séquençage long-read de 3 individus contrôles à partir de 2 types cellulaires différents (fibroblastes et neurones moteurs dérivés de cellules souches pluripotentes induites). De ces analyses préliminaires, nous avons pu ressortir des profils d'expression en partie similaires entre les cellules des 3 individus non apparentés et nous mettons en évidence des spécificités cellulaires. Actuellement, cinq des isoformes détectées ont été retenues et sont en cours d'analyse approfondie afin de les valider, dans un premier temps, au niveau bioinformatique et dans un deuxième temps, in vitro. A terme, nous espérons que la connaissance de la dynamique d'expression du gène *SPG11* permette de mieux comprendre le rôle de chaque isoforme et leur implication dans l'expressivité de la maladie.

Pièce jointe : Abstract assises de génétique 2022_vf.docx

x28793 : The European Joint Programme on Rare Diseases - le pouvoir de la collaboration multipartite au profit des patients atteints de maladies rares

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Daria Julkowska (1), Juliane Halftermeyer (1), Yanis Mimouni (1), Clément Moreau (1), Galliano Zanello (1), Parry Alexander (1), Mary Catherine Letinturier (1), Tanguy Onakoy (1), Aniket Sharma (1), Catherine Nguyen (1)

1. Institut Thématique Génétique, Génomique et Bioinformatique, INSERM, Paris, France

Mots clefs : maladies rares, financement, data, réseau

Résumé :

Les maladies rares (MR) sont un excellent exemple de domaine de recherche qui peut fortement bénéficier d'une coordination à l'échelle européenne et internationale. La recherche en MR doit être améliorée pour surmonter la fragmentation, conduire à une utilisation efficace des données et des ressources, à des progrès scientifiques plus rapides, et surtout pour réduire les difficultés inutiles et les souffrances prolongées des patients. Dans le contexte particulier de la génération massive des données, du besoin de leur réutilisation et d'interprétation plus efficace, de l'introduction de l'omique dans la pratique des soins et de la structuration des centres de soins MR en Réseaux Européens de Référence, il apparaît crucial de maximiser le potentiel des outils, des programmes des financement et de soutien pour la recherche, en les développant, en les reliant et en les adaptant aux besoins des utilisateurs. Un tel effort concerté est nécessaire pour développer un écosystème durable permettant un cercle vertueux entre les soins, la recherche et l'innovation médicale. Pour atteindre cet objectif, le European Joint Programme on Rare Diseases (EJP RD) a deux objectifs majeurs : (1) Améliorer l'intégration, l'efficacité, la production et l'impact social de la recherche sur les MR à travers le développement, la démonstration et la promotion de partage au niveau européen et international de la recherche et des données cliniques, des outils, des procédés, des connaissances et du savoir-faire ; (2) Mettre en œuvre et développer davantage un modèle efficace de soutien financier pour tous les types de recherche sur les MR (fondamental, clinique, épidémiologique, social, économique, service de santé) couplé à une exploitation accélérée des résultats de la recherche au profit des patients.

À travers toutes ses activités, l'EJP RD contribue à l'amélioration de la vie des patients atteints de maladies rares en fournissant les outils et l'expertise nécessaires pour améliorer la capacité du système de santé à reprendre la recherche, des options de traitement optimisées et des outils de diagnostic pour ces maladies.

Pour savoir plus sur l'impact et les progrès d'EJP RD: <http://www.ejprarediseases.org/ejp-rd-impact/>

x28794 : Opsismodysplasie: à travers d'un cas familial

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Imen Chelly (1, 2), Rim Meddeb (1), Faouzi Maazoul (3), Sami Bouchoucha (4), Lilia Kraoua (1), Ines Ouertani (3), Mediha Trabelsi (3), Ridha M'Rad (1)

1. Service des maladies héréditaires et congénitales, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
2. Service de pédiatrie, Hôpital Habib Bougatfa, Bizerte, Tunisie
3. Service des maladies héréditaires et congénitales, Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie
4. Service d'orthopédie pédiatrique, Hôpital Bechir Hamza, Tunis, Tunisie

Mots clefs : opsismodysplasie, chondrodysplasie

Résumé :

Introduction:

L'opsismodysplasie (OPS) (OMIM 258480) est une chondrodysplasie rare, caractérisée par un nanisme congénital, une micromélie, une macrocranie et une dysmorphie faciale caractéristique. Elle a été rapportée la première fois sous ce terme en 1984 par Maroteaux et al. Elle est héritée selon le mode autosomique récessif.

L'objectif de notre travail est de décrire les différentes manifestations cliniques et radiologiques de ce syndrome.

Matériel et méthodes:

Nous rapportons le cas d'une sœur et un frère âgés respectivement de 8 ans et 5mois et 1 an qui sont atteints de ce syndrome.

Résultats:

Ils sont issus de parents cousins germains, avec notion de petite taille familiale (père 162cm et la mère 155cm). La mère présentait une scaphocéphalie en rapport avec une synostose de la suture sagittale.

Pour la fille découverte néonatale d'un nanisme (taille au 5^{ème} percentile), le poids et le périmètre crânien (PC) sont normaux. Elle présentait par ailleurs une micromélie, avec des petites mains et pieds, les doigts en fuseau et une déformation du crâne en scaphocéphalie avec une dysmorphie faciale (front haut avec deux bosses frontales, racine du nez déprimée, narines antéversées, un long philtrum). Notion d'hypotonie néonatale, limitation d'abduction des hanches.

Au bilan radiologique: Platyspondylie, un retard d'ossification des épiphyses et un élargissement métaphysaire.

Au TDM cérébral et du rachis cervical: scaphocéphalie par synostose de la suture sagittale, pas d'anomalie de la charnière cervico-occipitale. Le système ventriculaire est non dilaté.

L'évolution a été marqué par l'aggravation du nanisme avec une taille inférieure à -5DS, un PC à +1DS. Le développement psychomoteur et l'intelligence étaient normaux. Elle a développé une hyperlordose lombaire, une protrusion abdominale avec un défaut d'extension des coudes.

L'IRM à 6 ans de la charnière cervico-occipitale a montré un rétrécissement du foramen occipital

et un canal lombaire étroit sans compression médullaire. L'IRM cérébrale est normale.

Concernant le frère, le diagnostic d'une chondrodysplasie a été posé au 7^{ème} mois de grossesse devant la découverte des anomalies osseuses. A la naissance il présentait un retard statural, une micromélie, des doigts en trident, la même dysmorphie faciale que sa sœur sans déformation du crâne et les mêmes anomalies radiologiques.

Tous les deux n'ont pas présentés de problème respiratoire.

Conclusion:

Le diagnostic d'opsismodysplasie est avant tout clinique et radiologique. Il nécessite une surveillance régulière à la recherche de complications respiratoire et orthopédique pour instaurer une prise en charge précoce et adaptée. Une confirmation moléculaire par la recherche d'une mutation du gène *INPPL1* est souhaitable.

Pièce jointe : Résumé opsismodysplasie.docx

x28795 : ERC2 : un nouveau gène candidat dans les troubles sévères du langage associés à une épilepsie et une déficience intellectuelle

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Alicia Coudert (1), Isabelle Marey (1), James Lespinasse (2), Bertrand Isidor (3), Laurence Faivre (4), Frédéric Tran-Mau-Them (4), Caroline Schluth-bolard (5), Julien Thevenon (6)

1. Centre de génétique, CHU Grenoble, Grenoble, France
2. Centre de génétique, CH Chambéry, Chambéry, France
3. Centre de génétique, CHU Nantes, Nantes, France
4. Centre de génétique, CHU Dijon, Dijon, France
5. Centre de génétique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
6. Centre de génétique, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble, France

Mots clefs : Troubles du langage, neurodéveloppement, ERC2

Résumé :

Les troubles du neurodéveloppement regroupent des situations de handicap très variées et qui peuvent être considérablement alourdies, en particulier par une déficience intellectuelle. Plus rarement, les patients présentent au premier plan des troubles du langage. Certains troubles spécifiques du langage sont associés à une héritabilité plus importante, voire mendélienne. C'est le cas par exemple des anomalies monogéniques du gène *FOXP2*. La dyspraxie verbale est une entité enrichies en associations génétiques, plus ou moins syndromiques. Notamment, la microdélétion subtélomérique 12p13.33 comprenant le gène *ERC1* est associée à un trouble du langage spécifique et sévère.

Suite à l'identification d'un patient présentant une absence de langage, une déficience intellectuelle et une épilepsie non spécifique qui était porteur d'une translocation t(3 ;7) *de novo* interrompant le gène *ERC2*, un appel à collaboration a été initié. La caractérisation moléculaire des points de cassure de cette translocation avait pu être réalisée par séquençage de génome.

Il a été possible d'identifier quatre observations de patients avec des anomalies pertes de fonctions du gène *ERC2*. Deux patients étaient porteurs d'un variant tronquant du gène *ERC2*, un patient portait une délétion de 300Kb emportant les gènes *ERC2* et *WNT5A*.

Tous présentaient, au premier plan, un retard de langage associé à une épilepsie. L'épilepsie ne rentre pas dans un syndrome classique et est décrite dans les éléments disponibles comme survenant dans les 3 premières années de vie, en orage, sans pharmacorésistance. Il ne semble pas émerger de dysmorphie faciale comparable entre les patients. Les données cliniques détaillées sont en cours de collection afin de préciser si possible le profils neuropsychologiques et comportementaux de ces patients.

La récurrence de variations perte de fonction *de novo* dans ce gène sensible à l'haploinsuffisance permet de prendre confiance dans l'implication de ce gène en maladie humaine. Cette pathologie neurodéveloppementale associe un trouble du langage sévère, une épilepsie et une déficience intellectuelle chez certains patients.

x28796 : Implication de *Greb1l* dans une cardiopathie congénitale

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Adrien Borgel (1), Ségolène Bernheim (1), Emeline Perthame (2), Damien Bonnet (3), Lucie Houyel (3), Véronique Pingault (4), Stanislas Lyonnet (4), Sigolène Meilhac (5)

1. Unit of Heart Morphogenesis, INSERM UMR1163, Université de Paris, Imagine - Institut Pasteur, Paris, France
2. Hub de Bioinformatique et Biostatistique - Département Biologie Computationnelle, Institut Pasteur, Paris, France
3. Unité médico-chirurgicale de cardiologie congénitale et pédiatrique, centre de référence des maladies cardiaques congénitales complexes-M3C, Hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, France
4. Laboratory of Embryology and Genetics of Human Malformation, Imagine Institute, Université de Paris, Paris, France
5. Unit of Heart Morphogenesis, INSERM UMR1163, Université de Paris, Imagine - Institut Pasteur, Paris, France

Mots clefs : Cardiopathies congénitales, embryogenèse, boucle cardiaque, transcriptomique

Résumé :

Les cardiopathies congénitales sont un problème de santé publique affectant 1% des naissances. Cependant, 80% des cardiopathies congénitales ont une origine génétique qui reste méconnue.

Récemment, nous avons identifié le premier modèle murin d'une cardiopathie rare (1/125 000), le cœur en criss-cross, définie par une torsion des valves atrio-ventriculaires, et associé à des ventricules en position supéro-inférieure. Ce modèle présente une mutation dans le gène *Greb1l*, connu pour être impliqué dans un spectre de malformations congénitales chez l'homme, telles que l'agénésie rénale.

Afin d'explorer les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le phénotype de criss-cross chez les mutants *Greb1l*, nous avons réalisé une analyse transcriptomique différentielle de la région cardiaque au stade embryonnaire juste après l'expression transitoire de *Greb1l*. En parallèle, nous avons exploité une base de données publiée, de séquences ARN en cellules uniques cardiaques, au même stade embryonnaire, pour identifier les gènes co-régulés avec *Greb1l*. Le croisement de ces données identifie un réseau de gènes (n= 249) associé à *Greb1l* et montre que GREB1L inhibe la différenciation des cardiomyocytes et promeut la biogenèse des ribosomes. L'étude des séquences promotrices de ces gènes suggère l'implication de Myc comme intermédiaire. L'augmentation de la différenciation du myocarde chez les mutants *Greb1l* a été validée in vivo par hybridation in situ.

Compte tenu du modèle murin unique et 100% pénétrant, nous avons testé l'hypothèse d'une origine génétique liée à *GREB1L* chez les patients avec un cœur en criss-cross. Une cohorte a été sélectionnée à partir d'une base de données génétiques et phénotypiques, sur la base d'une cardiopathie similaire aux mutants murins *Greb1l*, et séquencée en génome entier, en duo ou trio. L'analyse structurale et exomique complète n'a pas mis en évidence de CNV, ni de SNV codants rares dans *GREB1L*, ni de variants exoniques *de novo* rares et récurrents, ni de variants exoniques pathogènes hétérogènes *de novo* ou hérités. L'analyse non-codante du TAD de *GREB1L*, des gènes associés à *Greb1l* chez la souris, et de séquences activatrices cardiaques n'a pas révélée de variant pathogène permettant d'expliquer le cœur en criss-cross dans la cohorte.

Ce travail associant expertise en biologie du développement, génétique murine, cardiopédiatrie et génétique humaine, apporte un nouvel éclairage sur l'origine embryologique et moléculaire d'une cardiopathie congénitale.

x28797 : L'épilepsie dans le Syndrome du Cri Du Chat et délétion du gène SLC1A3 : à propos d'un cas

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Sayda Mejaat (1), Sarra DIMASSI (1), Ali SAAD (1), Kamel MONASTIRI (2), Hayet BEN HAMIDA (2)

1. Service de Cytogénétique et de Biologie de la Reproduction, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie, Sousse, Tunisie
2. Service de Réanimation et de Médecine néonatale, Centre de Maternité et de Néonatalogie de Monastir, CHU Monastir-Tunisie, Monastir, Tunisie

Mots clefs : Cri Du Chat, Epilepsie néonatale, cytogénétique

Résumé :

L'épilepsie dans le Syndrome du Cri Du Chat et délétion du gène SLC1A3 : à propos d'un cas

Auteurs :

Sayda Mejaat (1), Hayet Ben Hmida (2,3), Maroua El Ouaer (2,3), Kamel Monastiri(2,3), Ali Saad (1,4), Sarra Dimassi (1,4)

1 : Service de Cytogénétique et de Biologie de la Reproduction, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie

2, Service de Réanimation et de Médecine néonatale, Centre de Maternité et de Néonatalogie de Monastir, Monastir, Tunisie

3 : Faculté de Médecine de Monastir, Monastir, Tunisie

4 : Faculté de Médecine Ibn El Jazzar, Sousse, Tunisie

Le syndrome du Cri Du Chat (sCDC) ou syndrome 5p- est causé par une délétion du bras court du chromosome 5. Il est associé principalement à un cri aigu, une dysmorphie faciale (DF) et une déficience intellectuelle (DI). L'hétérogénéité clinique dans le sCDC dépend de la taille de la délétion et de son contenu en gènes.

Nous rapportons le cas d'un nouveau-né âgé de 12 jours, présentant une DF, un cri aigu et des convulsions néonatales.

Le caryotype en bandes R sur lymphocytes sanguins a montré une délétion du bras court du chromosome 5. La caractérisation de la délétion par CGH-array sur puce à 44k avait objectivé une délétion de 36Mb en 5p13.2.

La région critique du sCDC est située entre 5p15.2 et 5p15.3. La région 5p15.2 est associée à la DF et à la DI alors que la région 5p15.3 est associée au cri typique et au retard de langage. Des délétions plus larges, impliquant les régions 5p14 et 5p13, ont été associées à des désordres neurologiques comme : l'épilepsie, l'autisme, la DI sévère. L'épilepsie est peu fréquente dans le sCDC, elle est observée chez 15.7% des patients atteints du sCDC. La région délétée chez notre patient emporte plusieurs gènes dont le gène *SLC1A3* en position 5p13.2. *SLC1A3* code pour un transporteur des acides aminés excitateurs 1 (EAAT1), transporteur de Glutamate, exprimé au niveau cérébral. Des mutations du gène *SLC1A3* ont été associées à l'ataxie épisodique type 6 et à l'hémiplégie alternante de l'enfant. La délétion du gène *SLC1A3* a été décrite associée à un tableau d'encéphalopathie épileptique. La délétion 5p13.2 décrite chez notre patient est une délétion de grande taille, emportant plusieurs gènes pouvant être incriminés dans le phénotype sévère décrit. *SLC1A3* semble être un gène candidat pour expliquer l'apparition de l'épilepsie néonatale chez notre patient.

Pièce jointe : SLC1A3 et 5p_abstract_VF (1).docx

x28800 : Le déficit en protéine D bi-fonctionnelle: à propos d'un cas

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Fatma Mejdoub (1), Manal Guirat (1), Norhène Gharbi (1), Imene Boujelbene (2), Ikhlas Ben Ayed (1, 3), Nedja Hmida (4), Houda Kanoun (1), Cheillan David (5), Neila Belghuith (2), Hassen Kamoun (1)

1. Service de génétique médicale,, Hôpital Hédi Chaker,, Sfax, Tunisie
2. Service de génétique médicale,, Hôpital Hédi Chaker,, sfax, Tunisie
3. Laboratoire des procédés de criblage Moléculaire et Cellulaire , Center de Biotechnologie de Sfax, Sfax, Tunisie
4. Service de néonatalogie,, Hôpital Hédi Chaker,, Sfax, Tunisie
5. Laboratoire de biologie moléculaire Multi Sites, CHU de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : Déficit en protéine D bi-fonctionnelle, séquençage haut débit, Gène HSD17B4

Résumé :

Le déficit en protéine D-bifonctionnelle (PDB) est une maladie peroxysomale à révélation néonatale. Elle est due à un défaut de la biogenèse peroxysomale secondaire à des mutations du gène *HSD17B4*.

Nous rapportons le cas d'un nouveau-né décédé à l'âge de 5 mois dans un tableau de détresse respiratoire et neurologique. Un séquençage haut débit utilisant un panel contenant 45 gènes impliqués dans les maladies peroxysomales a été réalisé en collaboration avec l'équipe de biologie moléculaire du CHU Lyon-France.

L'analyse des données bioinformatiques a permis d'identifier un variant pathogène c.1369A > T (p.Asp457Try) à l'état homozygote au niveau du gène *HSD17B4* (NM_000414.3). Ce variant, décrit 6 fois dans la littérature, représente une mutation hotspot responsable de plus de 12% des cas de déficit en PDB type II. Il touche le domaine hydratase de la PDB et réduit l'activité l'hydratase de cette protéine à moins de 10% ce qui explique la sévérité phénotypique observée chez notre patient.

La confirmation moléculaire du déficit PDB a permis d'apporter une meilleure corrélation génotype-phénotype chez notre patient et de délivrer un conseil génétique précis au couple. L'étude d'autres patients présentant un déficit en protéine D-bifonctionnelle pourrait nous aider à estimer la fréquence allélique de la mutation c.1369A > T dans la population Tunisienne.

Pièce jointe : abstract HSD17B4 assises 2022.docx

x28801 : Déficit en sphingomyélinase acide : aspects génétiques d'une cohorte de 154 patients atteints de maladie de Niemann-Pick type A ou B

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Roseline Froissart (1), Magali Pettazzoni (1), Marie T Vanier (2)

1. Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Centre de Biologie Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

2. Laboratoire Gillet Merieux, Centre de Biologie Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Mots clefs : Maladie de surcharge lysosomale; maladie de Niemann-Pick A/B; gène *SMPD1*

Résumé :

Le déficit en sphingomyélinase acide (ASM) est une maladie de surcharge lysosomale autosomique récessive, allant d'une forme neuro-viscérale sévère de l'enfant, la maladie de Niemann-Pick A (NPA), à une forme chronique viscérale évoluant jusqu'à l'âge adulte, la maladie de Niemann-Pick B (NPB). Des formes neuroviscérales intermédiaires (NPAB) ont aussi été décrites. Plus de 180 altérations géniques du gène *SMPD1* ont été décrites.

Nous présentons les résultats de l'étude du gène *SMPD1* d'une cohorte de 154 patients non apparentés (sur la période 1974-2021), dont 114 patients NPB et 40 patients NPA ou AB.

Le diagnostic a été confirmé par la mise en évidence d'une activité ASM déficitaire (dans les leucocytes ou fibroblastes en utilisant le substrat naturel marqué au ¹⁴C, ou dans les taches de sang sur papier buvard par MSMS depuis 2018 (NeoLSD MSMS kit, Perkin Elmer). Lorsqu'il a été réalisé (depuis 2015), le dosage plasmatique de la lysosphingomyéline et lysosphingomyéline 509 / (N-palmytoyl-Phosphocholinesérine ou PPCS) a montré une élévation dans tous les cas. Les régions codantes du gène *SMPD1* ont été séquencées par séquençage Sanger ou plus récemment par séquençage haut débit.

Parmi tous les patients génotypés, le type B représente 74% des cas (n=114) et le type A ou A/B 26% des cas (n=40).

Dans le type B : le variant le plus fréquent est p.Arg610del (54% des allèles) retrouvé à l'état homozygote chez 46 patients dont 30 originaires d'Afrique du Nord (soit 65% des patients). Dans la population française, ce variant représente 34% des allèles identifiés. Les autres variants sont des faux sens (35% des allèles), non sens (5%), frameshifts (4%), variants d'épissage (1,3%) et une délétion en phase.

Dans le type A ou A/B : la majorité des variants sont des faux sens (48% des allèles) dont 10 à l'état homozygote. Les autres sont des frameshifts (34%), non sens (11%) et variants d'épissage (6%).

Le variant fréquent p.Arg610del est exclusivement retrouvé dans le type B, et même à l'état hétérozygote il préserve d'une atteinte neurologique. Certains variants faux sens sont récurrents. Le variant p.Gly247Ser (homozygote chez 1 patient NPA, et hétérozygote chez 6 patients NPB et 3 patients NPA), est associé à un phénotype plus sévère. Le variant p.Arg476Trp est associé à un phénotype plus modéré et n'est retrouvé que dans le type B : 1 homozygote et 4 hétérozygotes. Le variant p.Trp393Gly est présent à l'état homozygote chez 4 patients d'origine gitane. Le variant p.Gln294Lys associé au phénotype NPAB est présent chez 3 patients (hétérozygotes). Parmi les 3

variants fréquents chez les patients NPA d'origine juive ashkenaze, seul p.Leu302Pro a été retrouvé dans notre cohorte (2 patients hétérozygotes).

Les corrélations génotype phénotype restent toutefois difficiles dans un certain nombre de cas.

D'après nos données sur l'ensemble des patients diagnostiqués sur la période 1990-2020, l'incidence du NPB peut être estimée à 1/220.000 naissances en France.

x28802 : Myopathie congénitale à Central Core RYR1, variabilité phénotypique intrafamiliale, Martinique

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Anna-Gaëlle Giguet-Valard (1), Nicole Monnier (2), Lunardi Joël (2), Elisabeth Sarrazin (3), Rémi Bellance (4)

1. , , Fort-de-France, France

2. Département de génétique, CHU de Grenoble, Grenoble, France

3. Centre de Référence des maladies rares neurologiques et neuromusculaires - CERCA, CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique

4. Centre de Référence des maladies rares neurologiques et neuromusculaires - CERCA, CHU de Martinique, Fort-de-France, Martinique

Mots clefs : myopathie, RYR1, p.His4813Tyr, variabilité phénotypique

Résumé :

La myopathie à Central Core ou CCD (Central Core Disease) est une myopathie congénitale autosomique dominante se traduisant par une hypotonie néonatale et un retard de développement moteur. Le déficit est diffus, prédominant en proximal et aux membres inférieurs. Des variants pathogènes du gène du récepteur de la ryanodine, RYR1, sont responsables de ce tableau. Un variant pathogène du gène RYR1, His4813Tyr, g.14437C>T est responsable d'un tableau phénotypique variable dans une famille martiniquaise que nous décrivons ici. RYR1 code pour le principal canal calcique du réticulum sarcoplasmique du muscle squelettique et les perturbations de son fonctionnement induisent une altération de l'excitabilité membranaire et des changements de l'homéostasie calcique des cellules musculaires. Une des complications fréquentes des anomalies du gène RYR1 est l'hyperthermie maligne. CCD et hyperthermie maligne sont des maladies alléliques par mutation généralement dominante de RYR1. La variabilité de l'expression de la myopathie congénitale à Central Core ou CCD nécessite une grande vigilance dans l'enquête diagnostique. Le risque d'hyperthermie maligne doit être pris en compte, particulièrement en cas d'anesthésie générale. Les moyens de prévention des complications sont essentiels en l'absence de solution thérapeutique curative.

Pièce jointe : Assises de génétique 2022_myopathies à centrale cores variabilité expression.pdf

x28804 : Corrélation des anomalies cytogénétiques avec les caractéristiques clinico-biologiques chez 30 patients Marocains atteints de myélome multiple**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Hasna Hamdaoui (1), Fatima Chegdani (2), oumaima Benlarroubia (3), Badereddine Nouadi (4), Karim Ouldin (5), Faiza Chbel (6, 7), Aziza Belkhatat (8), Houda Benrahma (7, 6), Afaf Lamzouri (9, 10)

1. Service de génétique médicale, CHU tanger-Tetouan- Alhoceima, Tanger, Maroc
2. , Faculté des Sciences Ain Chock, Casablanca, Maroc
3. laboratoire national de référence, Casablanca, Hopital cheikh khalifa, casablanca, Maroc
4. laboratoire de santé et environnement, faculté des sciences ain chock, casablanca, Maroc
5. Institut de recherche sur cancer, Faculté de médecine et de pharmacie de fes, Fes, Maroc
6. Pôle cytogénétique, Laboratoire National de référence, Casablanca, Maroc
7. , Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Casablanca, Maroc
8. biolab, biolab, Rabat, Maroc
9. Service de génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire tanger-Tetouan- Alhoceima, Maroc, Tanger, Maroc
10. Département de Génétique, faculté de médecine et de pharmacie de tanger, Université Abdelmalek Assaadi, Maroc, Tanger, Maroc

Mots clefs : plasmocytes, caryotype hématologique, FISH**Résumé :**

Introduction : La nature récurrente non aléatoire des anomalies cytogénétiques dans le myélome multiple (MM) suggère que ces anomalies jouent un rôle dans l'évolution de la pathogenèse de la maladie. Un taux élevé d'aberrations spécifiques peut être détecté par la technique d'hybridation fluorescente in situ interphasique (iFISH), indépendamment de l'index prolifératif et infiltrant des plasmocytes malins requis pour la cytogénétique conventionnelle.

Dans ce travail, nous rapportons la relation entre les anomalies chromosomiques et les caractéristiques cliniques, chez 30 patients marocains.

Méthodes : L'analyse des données cytogénétiques, conventionnelles et moléculaires, de 30 cas de MM, avec la corrélation des résultats avec les données cliniques de ces patients.

Résultats : Parmi les 30 MM, 21 patients ont bénéficié d'un caryotype hématologique dont uniquement 5 (23 % des cas) avaient un clone anormal avec caryotypes complexes (> 3 anomalies).

La iFISH a été réalisée chez tous les MM et a détecté des aberrations chez 14 patients (46 % des cas). Ce groupe de patients présentant des anomalies chromosomiques (les 14 cas) avait un pourcentage de plasmocytes de la moelle osseuse plus élevé (médiane 29 %) ($p = 0,01917$) que celui du groupe des patients sans anomalies (médiane 11 %).

Le pourcentage de β -2 microglobuline était également plus élevé chez le premier groupe (médiane 13,8 %) par rapport au deuxième groupe (médiane 6,8 %), mais ce n'est pas statistiquement significatif.

Nous avons également catégorisé les patients en ceux avec un clone complexe et ceux avec une seule anomalie. Les patients présentant un taux élevé de plasmocytes dans la moelle osseuse (médiane 45 %) et un taux élevé de β -2 microglobuline (médiane 24 %) ont présenté un caryotype complexe et un taux de détection iFISH plus élevé que ceux ayant un nombre de plasmocytes plus bas (médiane 20 %) et un taux moins élevé de β -2 microglobuline (médiane 11 %) mais sans

signification statistique ($p=0,4338$ et $p=0,45$ respectivement).

Par ailleurs, les patients présentant des aberrations chromosomiques avaient une survie globale significativement plus courte.

Conclusion : Notre étude a démontré que le MM est composé de sous-groupes de patients classés selon leurs aberrations génomiques sous-jacentes. Les anomalies chromosomiques peuvent offrir un avantage prolifératif au plasmocyte qui accentue l'agressivité de la maladie et affecte la survie globale.

x28805 : La COVID-19 chez les personnes porteuses de trisomie 21 : revue de la littérature internationale et état des lieux

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Nolwenn Jean-Marçais (1, 2), Sylvie Odent (1, 3)

1. Centre de référence anomalies du développement (CLAD-OUEST)-Service de Génétique Médicale, CHU RENNES, RENNES, France
2. CIC pédiatrique Inserm 1414, CHU RENNES, Rennes, France
3. CNRS UMR 6290 (IGDR), Université de Rennes 1, RENNES, France

Mots clefs : Trisomie 21, anomalies du développement, COVID 19, déficit immunitaire, vaccination

Résumé :

La trisomie 21 est la cause génétique la plus courante de déficience intellectuelle et est responsable de malformations congénitales notamment sur le plan cardiaque et pulmonaire mais également de dysfonctionnements immunitaires avec une sensibilité accrue aux infections. L'obésité, l'âge avancé, le sexe masculin, l'hypertension et le diabète sont des facteurs de risque associés à une augmentation de la mortalité due à la COVID-19 dans la population générale et sont également présents chez les personnes avec trisomie 21 (personnes T21), augmentant encore leur susceptibilité aux infections.

Par rapport à la population générale, la trisomie 21 est associée à une susceptibilité accrue aux infections respiratoires bactériennes et virales, ce qui a pour conséquences des taux d'hospitalisation plus élevés, des séjours hospitaliers plus longs et des taux de mortalité plus élevés.

De multiples gènes au sein du chromosome 21 tripliqué sont directement associés à la réponse et à la régulation immunitaires, notamment ITGB2, UBASH3A, AIRE et quatre des six sous-unités des récepteurs IFN. Les modifications du système immunitaire chez les personnes T21 se produisent à un stade précoce et se prolongent tout au long de leur vie par des mécanismes de raccourcissement des télomères, de vieillissement épigénétique précoce, d'inflammation chronique et d'hyperactivité immunitaire.

Les manifestations cliniques initiales de la COVID 19 (fièvre, toux, dyspnée) sont identiques à celles de la population générale. L'évolution de l'infection chez les personnes T21 est marquée par des taux plus élevés de complications et de mortalité en particuliers chez les adultes de plus de 40 ans avec un taux d'admission en soins intensifs et un risque de décès nettement supérieurs à celui de la population générale après ajustement des facteurs de risque.

Actuellement, en France, la vaccination avec un schéma à 2 doses est recommandée pour les personnes de plus de 12 ans dans la population générale. Les personnes T21 de plus de 40 ans font partie des personnes à très haut risque de forme grave de COVID 19. Une 3^{ème} dose vaccinale est donc recommandée par les autorités de santé pour cette catégorie.

Les mesures préventives apparaissent une démarche primordiale contre le risque de forme grave chez les personnes T21 : il faut promouvoir les gestes barrière et l'importance de la vaccination contre la grippe saisonnière, anti-pneumococcique et contre le Sars-Cov-2 mais également la réduction des facteurs de risque comme le dépistage et le traitement de l'apnée du sommeil, une alimentation saine et une activité physique régulière pour lutter contre l'obésité, la prise en charge précoce des pneumopathies et le renforcement de la surveillance médicale des personnes T21 de plus de 40 ans en période épidémique.

x28807 : Le défaut de dépistage familial du cancer colorectal multifactoriel entraîne 6.500 cancers évitables par an

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Laury NICOLAS (1, 2), Anna SEROVA-ERARD (1), Lemlih OUCHCHANE (2, 3), Caroline PETORIN (4), Agnes VIMAL (4), Morgane HELYON (4), Julien SCANZI (5), Jacques-Olivier BAY (6, 2), Armand ABERGEL (5, 2), Michel DAPOIGNY (5, 2), Pascal DESSENNE (1), Emmanuel BUC (4, 2), Laurent GERBAUD (3, 2), François CORNELIS (1, 2), Simon REY (7)

1. GENétique Oncogénétique Adulte Prévention, CHU CLERMONT FERRAND, CLERMONT FERRAND, France
2. faculté de médecine, UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE, CLERMONT FERRAND, France
3. santé publique, CHU CLERMONT FERRAND, CLERMONT FERRAND, France
4. chirurgie et oncologie digestive, CHU CLERMONT FERRAND, CLERMONT FERRAND, France
5. hépato gastro entérologie, CHU CLERMONT FERRAND, CLERMONT FERRAND, France
6. oncologie, CHU CLERMONT FERRAND, CLERMONT FERRAND, France
7. Gériatologie, CHU CLERMONT FERRAND, CLERMONT FERRAND, France

Mots clefs : colon, coloscopie, prévention, multifactoriel, échec, famille, cancer, épidémiologie, santé publique, prévention, recommandation, 1er degré,

Résumé :

En cas d'antécédent (ATCD) familial au 1er degré de cancer colorectal *a priori* multifactoriel (CCR), un dépistage par coloscopie est recommandé à partir de 45 ans au plus tard, au minimum tous les 5 ans, en raison d'un risque de CCR x 2,25. Nous avons observé par questionnaires que 16% de 70 CCR traités par chimiothérapie étaient survenus après un ATCD familial au 1er degré (Rey *et al.*, 2020). Notre but était d'évaluer le dépistage familial dans le CCR multifactoriel.

Les ATCD familiaux des patients atteints de CCR (2019-2021) ont été recueillis par l'examen des dossiers médicaux ou appels téléphoniques.

Sur 72 patients traités par simple chirurgie, après 6 exclusions pour éventuelle forme monogénique, les ATCD familiaux ont pu être précisés pour 58 cas, 13 sur dossier et 45 par téléphone (90% de succès au téléphone), retrouvant 6 ATCD de CCR au 1er degré : 10% (IC 95% : 4 -21%, différence non-significative avec Rey *et al.* (NS)) .

Sur 131 patients supplémentaires traités par chimiothérapie, sans suggestion de forme monogénique, qui n'avaient pas rendu leur questionnaire, 20 étaient décédés et 79 des 111 restant ont précisé leurs ATCD par téléphone (71% de succès) : 14 patients / 79 avaient un ATCD familial de CCR au 1er degré, soit 18 % (10 - 28%, NS). Aucune différence significative n'a été observée pour ces 14 patients comparés aux 117 autres cas pour l'âge au CCR, le sexe, l'IMC ou la proportion de fumeurs, suggérant que les CCR multifactoriels, avec ou sans ATCD familiaux, sont similaires.

Regroupant avec l'étude pilote, 15% (10-21%) des 207 CCR ont des ATCD familiaux préalables. Sur 31 patients avec ATCD, 2 seulement ont été diagnostiqués par coloscopie de dépistage : 6% (1-21%). Sur 79 patients interrogés, 67 avaient bien retenu l'importance de recommander la coloscopie à leurs apparentés : 85% (75-92%). Sur leurs 288 apparentés qui devraient suivre un dépistage par coloscopie, seulement 92 en bénéficient : 32% (27-38%), sans différence significative entre hommes et femmes, mais selon le lien de parenté à l'index atteint de CCR : pour les parents 20% (7-41%), pour les fratries 23% (18-30%) et pour les enfants 57% (45-69%). Les enfants suivent mieux la recommandation que les

parents ou les fratries ($P=0,000000042$). Au sein d'un lien de parenté, l'âge montre un effet significatif ($P=0,000001$ pour fratries et $P=1,015$ pour enfants), avec un défaut de coloscopie majeur pour les fratries entre 45 et 50 ans (0%) et entre 75 et 80 ans (14%).

Au total, 15% (10-21%) des CCR multifactoriels surviennent après des ATCD de CCR au 1er degré qui auraient pu permettre de les prévenir, soit 6.500 cas en 2018 (43.336 cas de CCR). Cette situation est la conséquence d'un défaut de dépistage par coloscopie, réalisé chez seulement 32% des apparentés qui devraient en bénéficier, défaut particulièrement prononcé dans les frateries après 75 ans. Les consultations d'oncogénétique représentent une opportunité pour améliorer le dépistage familial du CCR.

Pièce jointe : Echec du dépistage familial du cancer colo 0303.docx

x28808 : Profil cytogénétique des leucémie lymphoïde chronique chez 50 patients Marocains.**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

Hasna Hamdaoui (1), oumaima Benlarroubia (2), Aziza Belkhatat (3), Karim Ouldim (4), Afaf Lamzouri (5, 6)

1. Service de génétique médicale, CHU tanger-Tetouan- Alhoceima, Tanger, Maroc
2. laboratoire national de référence, Casablanca, Hopital cheikh khalifa, casablanca, Maroc
3. biolab, biolab, Rabat, Maroc
4. Institut de recherche sur cancer, Faculté de médecine et de pharmacie de fes, Fes, Maroc
5. Service de génétique médicale, Centre Hospitalier Universitaire tanger-Tetouan- Alhoceima, Maroc, Tanger, Maroc
6. Département de Génétique, faculté de médecine et de pharmacie de tanger, Université Abdelmalek Assaadi, Maroc, Tanger, Maroc

Mots clefs : LLC, Cytogénétique**Résumé :**

Introduction : La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est caractérisée par une infiltration sanguine et médullaire faite d'une population monoclonale de lymphocytes B matures exprimant les marqueurs CD5+/CD19+. C'est une pathologie du sujet âgé qui survient rarement avant 40 ans, et touche plus souvent l'homme que la femme. Le diagnostic est évoqué sur l'hémogramme qui montre une lymphocytose excessive, et confirmé par l'immunophénotype et la cytogénétique.

En effet le profil chromosomique des LLC est très particulier ; il est caractérisé par des déséquilibres génétiques multiples et récurrents affectant principalement et par ordre de fréquence décroissante les régions 13q, 11q, 12q, 17p et 6q, ce qui permet d'établir le diagnostic, le suivi des malades et leur pronostic comme la (del13q isolée) qui est « favorables » et d'autres anomalies qui sont des facteurs indépendants prédictifs d'une progression rapide comme les délétions partielles 11q et 17p.

Patients et méthodes : Nous rapportons dans ce travail une étude rétrospective réalisée de juin 2016 à Décembre 2020, intéressant 50 patients LLC. Nous avons effectué la technique d'hybridation fluorescente in situ (FISH), à la recherche de la délétion 11q, la délétion 17p, la délétion 13q et la trisomie 12, en utilisant le panel des sondes Abbott Molecular suivant : LSI p53/LSI ATM Spectrum Orange/ Green LSI D13 S3 19/LSI 13 q 34/ CEP 12, Spectrum Orange/ Aqua/ Green IVD/CE Approved.

Résultats : Dans cette série, nous avons constaté une prédominance du sexe masculin (70%) sur le sexe féminin (30%) avec un sex ratio M/F de 2,3. La moyenne d'âge était de 59,183 ans avec des extrêmes allant de 33 ans à 77 ans. On peut donc conclure au fait que la LLC touche particulièrement les sujets âgés de sexe masculins.

Nous avons pu détecter par l'analyse FISH 5 anomalies chromosomiques avec différentes fréquences, et qui ont un impact sur le suivi et le traitement des patients.

Ä Délétion 17p (47%)

Ä Délétion 11q (25%)

Ä Délétion 13q (17%)

Ä Trisomie 12 (8%)

Ä Délétion 14 (3%)

Conclusion : La plupart des résultats obtenues dans notre étude sont conformes à la littérature. Ce travail démontre que la LLC touche particulièrement les sujets âgés avec une importante prédominance masculine. En outre, les aberrations chromosomiques identifiées ont permis de classer les patients dans des groupes pronostiques différents, et d'orienter leur prise en charge thérapeutique.

x28810 : Le syndrome d' Aicardi-goutière : à propos d'une famille marocaine

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Mouna Ouhenach (1), NADA AMELLAL (2), AMAL CHIGR (3), Jaber Lyahyai (1), abdelaziz sefiani (4)

1. Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, Centre de Génomique Humaine, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université mohammad V Rabat, Maroc., rabat, Maroc
2. Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, rabat, Maroc
3. Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, Centre de Génomique Humaine, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V Rabat, Maroc, rabat, Maroc
4. Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Maroc, Centre de Génomique Humaine, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V Rabat, Maroc, rabat, Maroc

Mots clefs : Aicardi-goutière; Interféronopathie; RNASEH2B; c.529G>A (p.Ala177Thr)

Résumé :

Le syndrome Aicardi-Goutières (SGA) est une interféronopathie héréditaire hétérogène rare, caractéristique de la première année de vie. Plusieurs phénotypes sont rapportés, principalement la dystonie et la spasticité, associés à des signes radiologiques à type de calcifications intracrâniennes, d'anomalies de la substance blanche et d'atrophie cérébrale. Des mutations du gène *RNASEH2B* sont présentes chez 36 % des patients.

Nous avons reçus en consultation de génétique médicale une famille consanguine marocaine, avec trois enfants présentant trois tableaux cliniques différents. Leur fille aînée de 14 ans présente un retard psychomoteur avec des déformations articulaire et déficit moteur, leur cadette est une fille de 10 ans qui présente une paraplégie spastique, Alors que leur petite fille de 2 ans présente un tableau d'encéphalopathie avec des calcifications des noyaux gris centraux au scanner cérébral.

Le séquençage d'exome clinique incluant les différents gènes rapportés dans le SGA chez la petite fille, a identifié la mutation c.529G > A (p.Ala177Thr) du gène *RNASEH2B* confirmé par séquençage de Sanger et dont les sœurs sont porteuse également et les parents sont hétérozygotes.

La mutation c.529G > A (p.Ala177Thr) du gène *RNASEH2B*, est une mutation récurrente qui a été déjà rapportées chez des patients de différents origines.

Nous soulignant par cette observation l'apport de l'exome clinique comme moyen de diagnostic dans les pathologies génétiques, en particulier celles qui sont hétérogènes.

Pièce jointe : ags.docx

x28811 : Pièges en mésenchyme : à propos d'un cas d'isodiploïdie paternelle confinée au placenta

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

Antoine Civit (1), Sandrine Vonwill (2), Edith Terrenoire (2), Médéric Jeanne (2), Noémie Celton (2)

1. , CHRU de Tours, TOURS, France

2. Génétique médicale, CHRU de Tours, Tours, France

Mots clefs : Placenta, mésenchyme, dysplasie, isodiploïdie

Résumé :

La dysplasie mésenchymateuse du placenta (DMP) est une anomalie rare définie par l'association d'une placento-mégalie à des pseudokystes au niveau des troncs villositaires et des anomalies vasculaires. La DMP est fréquemment associée à des anomalies chromosomiques confinées ou non au placenta dont une entité mal connue qui est l'isodiploïdie uniparentale en mosaïque correspondant à une disomie uniparental du génome entier (GWUPD) dans un contingent cellulaire. Cette anomalie chromosomique est un véritable piège diagnostique comme illustré dans ce cas en diagnostic prénatal.

Patiente adressée au CPDPN devant la découverte d'un placenta hétérogène à l'échographie T1 et un risque de trisomie 21 supérieur à 1/10. L'échographie de contrôle à 15 SA retrouve une DMP avec une vitalité foetale normale. Nous avons décidé de proposer une ponction de villosités chorales (PVC) et une ponction de liquide amniotique (PLA) dans le même temps afin de réaliser une analyse cytogénétique. L'analyse sur VC montre une discordance entre le caryotype (46,XX) et la QF-PCR (visualisation de 3 allèles sur tous les chromosomes) en faveur d'une anomalie d'origine parentale : probable isodiploïdie uniparentale paternelle (GWpUPD) en mosaïque estimée à 50%. L'analyse sur LA n'a pas mis en évidence d'anomalie et nous permet de poser le diagnostic de GWpUPD en mosaïque confinée au placenta bien qu'une mosaïque faible chez le fœtus ne puisse être exclue. La grossesse est poursuivie avec une surveillance obstétricale renforcée. Elle est marquée par l'apparition d'un RCIU et d'une souffrance foetale nécessitant une césarienne en urgence à 34 SA. Une petite fille est née en bonne santé. Les paramètres de croissance étaient inférieurs au 1er percentile. L'adaptation et la croissance postnatale à 3 mois sont bonnes. Le suivi pédiatrique est programmé.

Plusieurs cas de GWUPD en mosaïque sont décrits dans la littérature. Certains confinés au placenta, d'autres avec atteinte foetale associée. Le tableau clinique, fonction de l'origine parentale et du taux de mosaïcisme, est mal caractérisé. Un tableau clinique proche du syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) est décrit pour les GWUPD en mosaïque d'origine paternelle et un tableau clinique proche du syndrome de Silver-Russell (SRS) pour celles d'origine maternelle. C'est pourquoi les GWUPD en mosaïque sont probablement sous-diagnostiquées car souvent étiquetées à tort en BWS ou SRS. Ce cas et les données de la littérature montrent l'intérêt de réaliser systématiquement une étude moléculaire par QF-PCR couplée à l'analyse cytogénétique conventionnel sur les VC et le LA en cas de DMP.

x28812 : Le rs11200638 du gène HTRA1 et la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans la population Algérienne

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

MERIEM ABDI (1, 2)

1. département de génétique moléculaire appliquée, Université des sciences et de la technologie Oran, oran, Algérie
2. Laboratoire de génétique moléculaire et cellulaire, Université des sciences et de la technologie Oran, oran, Algérie

Mots clefs : DMLA, gène HTRA, rs11200638, PCR-RFLP, Ouest Algérien.

Résumé :

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une atteinte dégénérative de la macula qui représente la principale cause de cécité et de perte de vision chez les personnes âgées. En Algérie, la fréquence de cette maladie a connu une augmentation croissante lors de ces dernières années à cause de l'allongement de l'espérance de vie de la population. Le développement de la maladie est une interaction complexe entre l'âge, l'environnement, la génétique, le métabolisme et de nombreux autres facteurs. L'association entre ces facteurs de risque et la DMLA dans la population algérienne n'est pas clairement établis. Des études récentes ont montré l'implication de plusieurs gènes dans la prédisposition génétique au développement de la DMLA tel que le gène HTRA1.

L'objectif de ce travail est de contribuer à l'étude moléculaire de la DMLA dans la population Algérienne par la recherche d'une éventuelle association entre le rs11200638 du gène HTRA1 et la maladie. L'étude a été réalisée sur un total de 20 individus dont 10 témoins sains et 10 patients atteints de DMLA.

L'ADN génomique a été extrait à partir du sang total périphérique des témoins et des patients par la technique Salting Out. La mise en évidence du polymorphisme rs11200638 du gène HTRA1 a été réalisée par PCR-RFLP. A ce stade de l'étude, nos résultats sont préliminaires et montrent l'absence d'association entre le rs11200638 du gène HTRA1 et la DMLA.

Mots clés : DMLA, gène HTRA, rs11200638, PCR-RFLP, Ouest Algérien.

Pièce jointe : Abstract DMLA.docx

x28813 : Etude moléculaire du cancer du rein dans la population de l'Ouest Algérien**Type de soumission souhaité :** Poster**Auteurs :**

MERIEM ABDI (1, 2), RYM KHADIDJA ABDERRAHMANE (1, 2), Naima Djabaria MEROUFEL (1, 2)

1. département de génétique moléculaire appliquée, Université des sciences et de la technologie Oran, oran, Algérie

2. Laboratoire de génétique moléculaire et cellulaire, Université des sciences et de la technologie Oran, oran, Algérie

Mots clefs : Cancer du rein, MTHFR, C677T, PCR-RFLP, Algérie.**Résumé :**

Le cancer du rein représente environ 3,9 % de l'ensemble des cancers de l'adulte. Il est classé par ordre de fréquence troisième cancer urologique après l'hypertrophie bénigne de la prostate et les tumeurs de la vessie. Le cancer du rein métastatique a été pendant de longues années associé à un pronostic sombre. À l'ère de la médecine personnalisée, l'identification des facteurs environnementaux et génétiques qui affectent le risque de développement des cancers peut aider à une meilleure prise en charge des patients. Plusieurs voies sont impliquées dans l'apparition du cancer du rein tel que la voie du métabolisme des folates. Les folates interfèrent avec le phénomène de cancérogène en modulant la méthylation et en contrôlant la synthèse et la réparation de l'ADN. Une enzyme clé du métabolisme des folates est la Méthylène Tétrahydrofolate Réductase (MTHFR). La MTHFR est une enzyme qui catalyse la conversion du 5,10 méthylènetétrahydrofolate en 5, méthyltétrahydrofolate et qui permet ainsi d'orienter le flux de folates soit vers la méthylation ou la synthèse de l'ADN. L'objectif de cette étude est de contribuer à l'étude épidémiologique et moléculaire du cancer du rein dans un échantillon de la population de l'ouest Algérien. Concernant le volet moléculaire, nous nous sommes intéressées à la recherche d'une éventuelle association entre le polymorphisme C677T du gène MTHFR et le développement de ce cancer. L'étude a été réalisée sur un total de 60 individus dont 30 témoins sains, 30 patients atteints du cancer du rein. Tous ces individus sont originaires de l'ouest algérien. L'ADN génomique a été extrait à partir du sang total périphérique des témoins et des patients par la technique Salting Out. La mise en évidence du polymorphisme C677T du gène MTHFR a été réalisée par PCR-RFLP en utilisant l'enzyme Hinf I. La comparaison des fréquences alléliques et génotypiques entre les deux groupes de cas et témoins a été établie en utilisant les tests statistiques. Les résultats de l'étude épidémiologique montrent une nette prédominance masculine sur l'ensemble des sujets malades (sex ratio de 2.5/1) et une fréquence maximale de survenue entre 50 et 70 ans. L'analyse statistique montre qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative de distribution des fréquences alléliques et génotypiques pour le polymorphisme C677T du gène MTHFR entre les cas et les témoins. De même, le génotype groupé ne semble avoir aucune distribution significative entre les deux groupes. Les résultats obtenus restent préliminaires, il serait très important d'augmenter le nombre de cas et témoins à étudier et d'explorer d'autres polymorphismes du gène MTHFR voir d'autres gènes pour une caractérisation génétique précise du cancer rein dans la population Algérienne.

Pièce jointe : Abstract cancer.docx

x28814 : Une accélération de l'âge épigénétique n'est pas associée à la dégénérescence maculaire liée à l'âge

Type de soumission souhaité : Communication orale

Auteurs :

Neil Saptarshi (1), Daniel Green (1), Andrew Lotery (2), Luminita Paraoan (1), Louise F PORTER (3, 4)

1. Department of Eye and Vision Science, University of Liverpool, Liverpool, Royaume-Uni
2. Department of Ophthalmology, University of Southampton, Southampton, Royaume-Uni
3. Laboratoire de Génétique Médicale LGM Institut de génétique médicale d'Alsace IGMA INSERM, UMRS_1112, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
4. Centre d'affections Rares en Génétique Ophtalmique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Mots clefs : Age-related Macular Degeneration, Epigenetic Clock, DNA Methylation, Ageing, Retinal Pigment Epithelium, blood

Résumé :

DNA methylation age (DNAm age) estimation is a powerful biomarker of human ageing. Increased DNAm age relative to chronological age, termed epigenetic age acceleration (EAA) is associated with neurodegenerative diseases of ageing. To date, epigenetic clocks have not been evaluated in age-related macular degeneration (AMD), a common sight-threatening condition associated with ageing and increased relative disease risk in smokers. Here, we perform genome-wide DNA methylation analyses in blood of AMD patients with a documented smoking history (14 AMD, 16 Controls), identifying loci of differential methylation (DML) with a relaxed p-value criterion ($p \leq 10^{-4}$) and analyse major data variation sources using principle component analysis (PCA) and unsupervised hierarchical clustering. We conduct DNAm age analyses using the Horvath-multi tissue, Hannum's, and Skin & Blood epigenetic clocks in both blood and retinal pigment epithelium (RPE). We perform Ingenuity Pathway Analysis Causal Network Analysis (IPA CNA) on the top most variable probes in blood and RPE. Results show poor performance of epigenetic clocks in RPE. Epigenetic age acceleration (EAA) was not observed in AMD. However, we observe positive EAA in blood of smokers, and in smokers with AMD. DML analysis revealed hypomethylation at cg04953735 within *RPTOR* ($p = 6.51 \times 10^{-5}$; $\Delta\beta = -11.95\%$) with PCA analysis of the 301 most variable probes ($p \leq 10^{-3}$) in blood displaying clear clustering based on disease state. IPA CNA in the RPE also identified *RPTOR* as the putative master regulator, predicted to be inhibited in AMD. In conclusion, this is the first study evaluating an association of epigenetic ageing in AMD. We posit a role for *RPTOR* as a common master regulator of methylation changes in the RPE in AMD.

x28816 : Expérience d'une cytogénéticienne française en mission d'étude à Tokyo: Séquençage de troisième génération par nanopores sur le séquenceur portatif MinION (Oxford Nanopore)

Type de soumission souhaité : Poster

Auteurs :

SOPHIE BRISSET (1, 2), TOMOYA TAKASHIMA (1), ASUKA FURUKAWA (1), HIROHISA TANIGUCHI (1), RIKI TAKEYASU (1), AKIO KAWAMURA (3), GERARD TACHDJIAN (4), YUICHI TAMURA (1, 3)

1. Pulmonary Hypertension Center, International University of Health and Welfare, Tokyo, Japon
2. Service d'Histologie, Embryologie Cytogénétique, Université Paris-Saclay, Le Kremlin Bicêtre, France
3. Department of Cardiology, International University of Health and Welfare School of Medicine, Narita, Japon
4. Service d'Histologie, Embryologie Cytogénétique, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

Mots clefs : Séquençage troisième génération, nanopores, MinION, BMPR2, HTAP

Résumé :

Introduction et objectifs

Médecin Biologiste, spécialisé en cytogénétique, j'ai effectué une mission d'étude de deux ans dans l'équipe du Professeur Tamura, au sein de son unité de recherche sur l'hypertension pulmonaire, au Mita Hospital (International University of Health and Welfare), à Tokyo. Mon projet scientifique était de participer à l'analyse génétique de gènes de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) par la nouvelle technologie de séquençage à haut-débit par nanopores, à l'aide du séquenceur portatif MinION. Cette technologie repose sur le séquençage de longs fragments d'ADN, rapidement et avec un faible coût.

Le gène *BMPR2* (bone morphogenetic protein receptor type 2) est le plus fréquemment impliqué dans les formes familiales d'HTAP. La recherche de mutations de ce gène est importante dans la prise en charge des patients eux-mêmes et de leurs apparentés.

L'étude présentée démontre la faisabilité de cette technologie de séquençage pour l'étude de variants du gène *BMPR2*. Cette étude a fait l'objet en 2021 d'une publication dans la revue *Frontiers in Cardiovascular Medicine* <http://doi.org/10.3389/fcvm.2021.711694>

Matériel et Méthodes

La stratégie expérimentale choisie a été de réaliser le séquençage ciblé du gène *BMPR2* à partir de fragments obtenus par long-PCR. Un pipeline bio-informatique maison a été mis au point pour la détection et l'analyse des variants. 5 patients, 2 cas idiopathiques d'HTAP et 3 apparentés dont un sujet atteint d'HTAP, ont été séquencés sur MinION afin de tester la faisabilité de la méthode. Les variants détectés ont été confirmés par séquençage Sanger.

Résultats, discussion et conclusion

Le séquençage sur MinION et le pipeline bio-informatique ont permis d'obtenir une qualité globale et une profondeur satisfaisantes. La taille moyenne des lectures (reads) était d'environ 3.4 kb avec une homogénéité, entre les 5 patients, du nombre total de reads générés (base-called reads) de 2,268,263 à 3,126,719. Le pourcentage de reads après nettoyage et alignement était de 42-59%. La couverture était également satisfaisante et le nombre moyen de reads par position entre 80,375 et 135,603.

Nous avons identifié 2 variants polymorphes et 3 variants pathogènes chez 4 des 5 patients. Quelques inexactitudes correspondant à des variants de type insertion/délétion (indel) en dehors des séquences codantes et non confirmés par Sanger, ont été observées. Le séquenceur portatif MinION est particulièrement intéressant pour les petites structures qui ne peuvent s'équiper de gros équipements coûteux en termes d'investissement et de maintenance. Cette expérience japonaise s'est avérée très riche, aussi bien professionnellement qu'humainement et culturellement. En tant que cytogénéticienne, dans un univers où les outils de biologie moléculaire évoluent rapidement, cette expérience est aussi le reflet de la capacité d'adaptation de notre discipline aux nouvelles technologies et illustre une convergence inéluctable.