

PIEV homozygotes

Journée Achro-Puce – novembre 2021

Dr Laura MARY
Pr Sylvie JAILLARD

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1

CHU
Rennes

 **irset**
Institut de recherche en Santé,
environnement et Travail

Plan

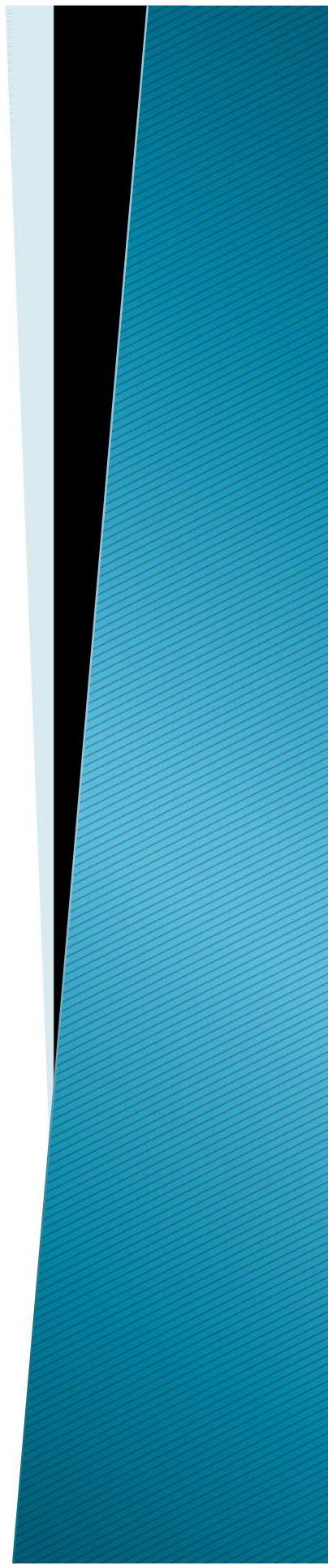
- ▶ **PIEV homozygotes**
 - Délétions homozygotes (0 copie)
 - Duplications homozygotes et triplications (4 copies)
- ▶ **PIEV et pathologies récessives**



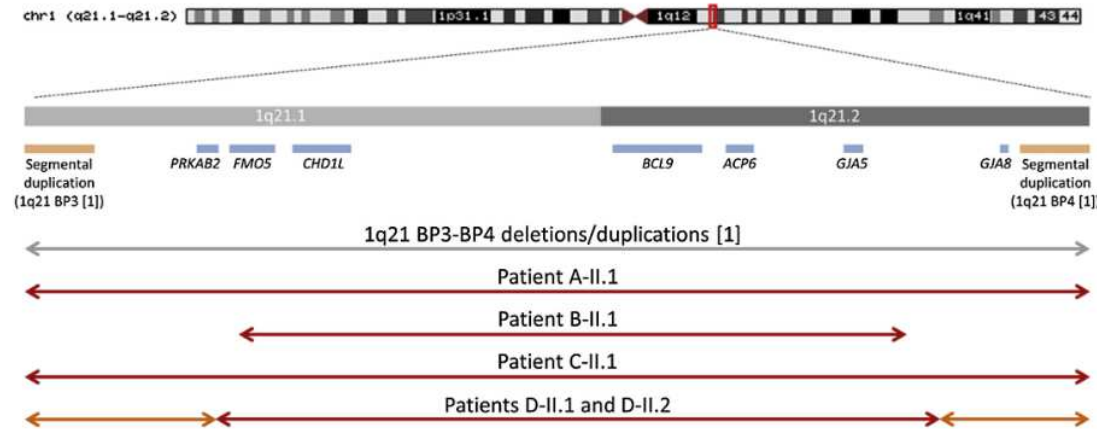
PIEV

- Délétions et duplications 1q21.1 distales (*GJA5, GJA8*)
- Délétions 2p16.3 (*NRXN1*)
- Délétions 2q13 (*BUB1*)
- Délétions 3q29 (*DLG1, BDH1*)
- Délétions 10q11.21q11.2 (*CHAT, SLC18A3*)
- Délétions 15q11.2 BP1-BP2 (*NIPA1, NIPA2*)
- Délétions 15q13.3 BP4-BP5 (*CHRNA7, OTUD7A*)
- Délétions 15q13.3 CHRNA7-LCR-BP5 (*CHRNA7*)
- Délétions 16p13.11 (*NDE1, MYH11*)
- Délétions 16p12.2 (*EEF2K, POLR3E*)
- Délétions et duplications 16p11.2 distales (*SH2B1*)
- Délétions et duplications 16p11.2 proximales (*TBX6, KCTD13*)
- Délétions 17q12 (*HNF1B*)
- Délétions 22q11.21 centrales (*SCARF2, SNAP29*)
- Délétions 22q11.21 distales de type I ou de type III (*BCR, TOP3B, MAPK1*)
- Délétions Xp22.3 (*STS, VCX3*) chez les individus de sexe masculin

PIEV homozygotes



Duplications 1q21.1



▶ Duplications récurrentes (600 kb – 1,15Mb)

▶ Triplication (5 patients)

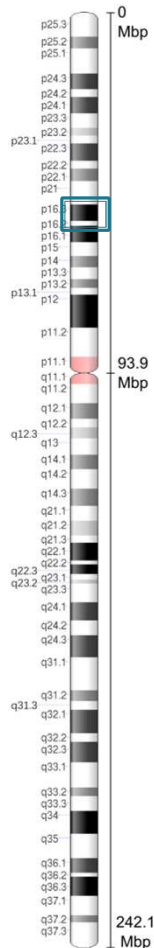
- Dysmorphie
- Anomalies des oreilles
- Macrocéphalie
- Surpoids
- Troubles du neurodéveloppement

▶ Hérité (3 familles) : parents mild

Van Dijck et al, 2015

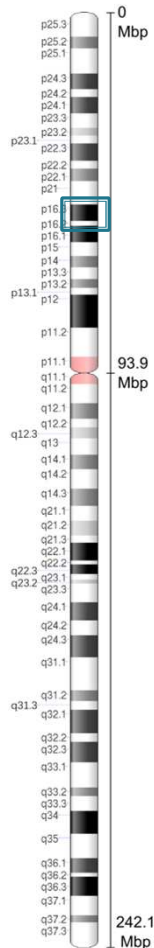


Délétions 2p16.3 et *NRXN1*



- ▶ Délétions non récurrentes
- ▶ Un ou plusieurs exons de *NRXN1* (1,1 Mb)
- ▶ Protéine d'adhésion
 - Formation et maintien des synapses
 - Exocytose
- ▶ Del hmz : Syndrome Pitt–Hopkins–like

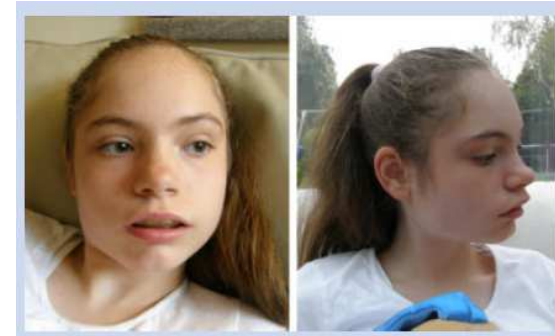
Délétions hmz 2p16.3 et *NRXN1*



► Syndrome Pitt-Hopkins-like (11 patients)

- DI modérée à sévère
- Absence de langage
- Hypotonie, stéréotypies
- Constipation
- Anomalies cycle veille/sommeil
- + rarement : strabisme, hyperventilation, épilepsie...

► Parents hétérozygotes asymptomatiques



Harrison et al, 2011

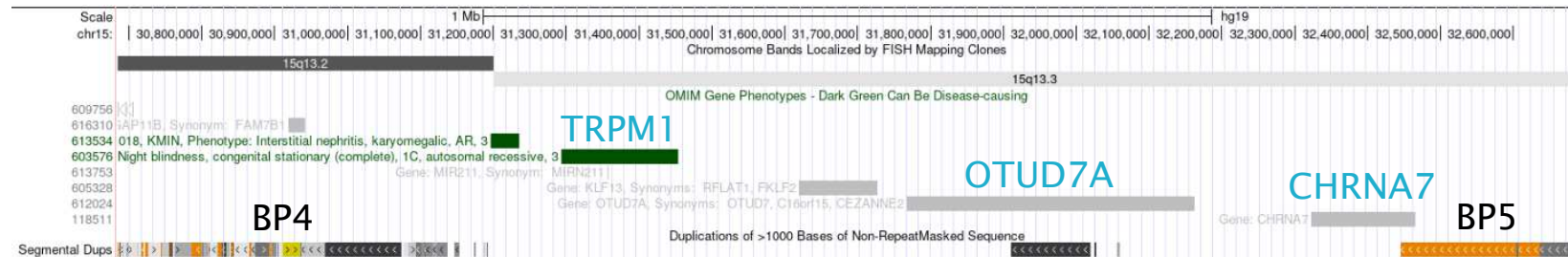


Castronovo et al, 2019



Holmqvist et al, 2015

Délétions hmz 15q13.3



- ▶ 11 patients
 - Hypotonie
 - DI sévère
 - Cécité, anomalies du NO
 - Epilepsie, anomalies EEG
 - Anomalies IRM modérées
 - Pas d'atteinte rénale rapportée



Simon et al, 2019

- ▶ Parents (htz) : troubles neurodéveloppement modérés (4 familles)

Délétions hmz *CHRNA7* isolées

▶ 2 patients

- DI
- Microcéphalie
- Encéphalopathie
- Hypotonie
- Épilepsie
- Troubles visuels (1 patient)

▶ LoF hmz *OTUD7A*

- DI sévère
- Hypotonie
- Épilepsie

▶ 1 patient, variants *dn*

▶ Parents (htz) : BS



Duplications et triplifications

CHRNA7

▶ Duplications

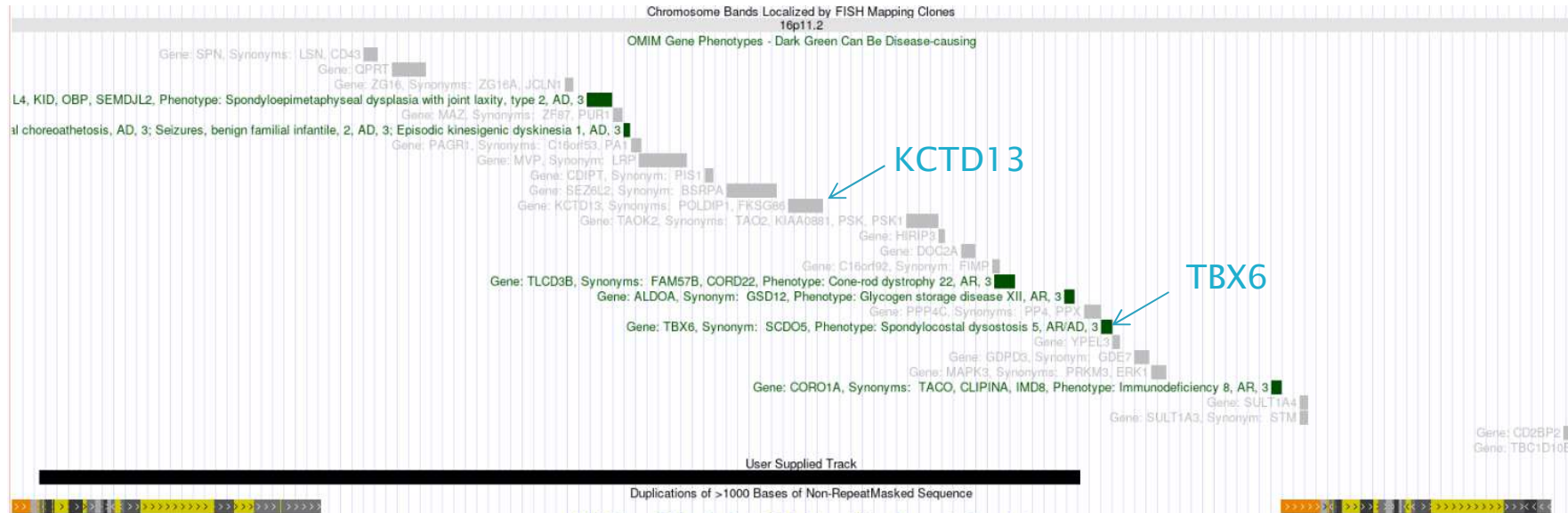
- + fréquent chez patients avec dépression / troubles anxieux résistants aux ttt / TDAH
- Troubles neurodev
- Modèles cell : altérations idem délétion
- Fréquent en pop générale : 0,55–0,62%
- Double hit++

▶ Triplifications

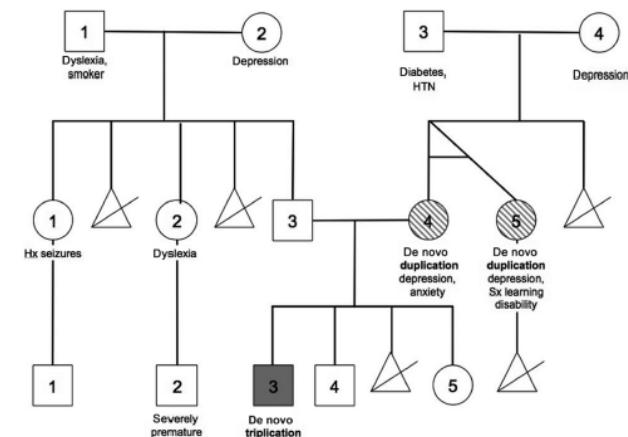
- Troubles neuropsych ++
- + grande pénétrance
- 4 patients rapportés



Duplications 16p11.2 proximales



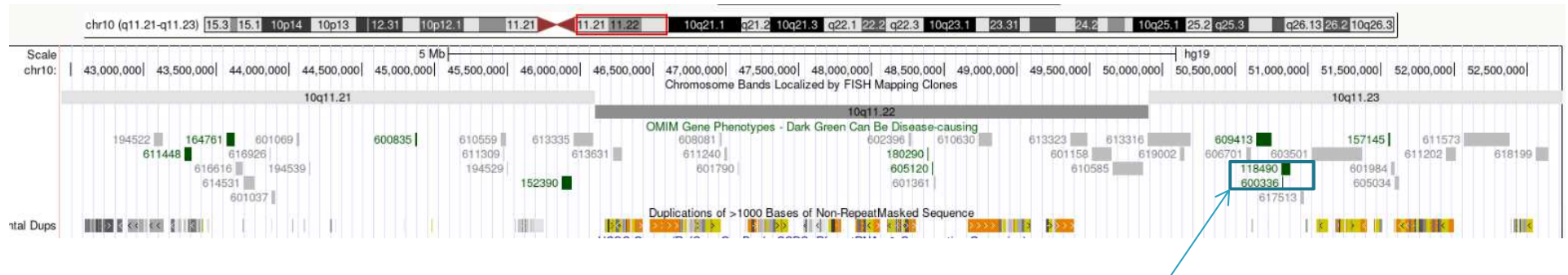
- ▶ 1 patient : triplication n'incluant pas *TBX6*
 - Avance staturale
 - Troubles du neurodéveloppement



PIEV et pathologies récessives

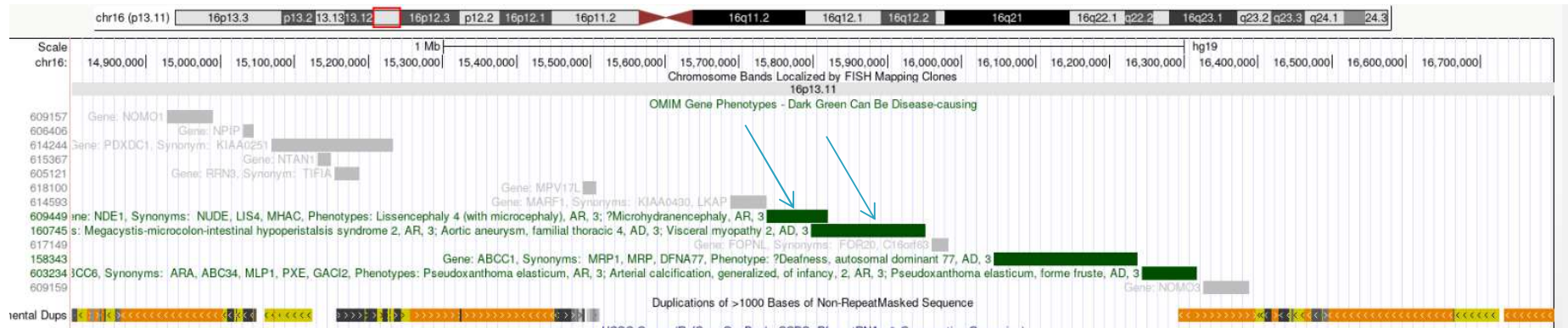


Délétions 10q11.21q11.2...



- ▶ ...+ variant délétère *CHAT* ou *SLC18A3*
 - Tableau de myasthénie congénitale présynaptique
 - Détresse respiratoire, apnées
 - Difficultés d'alimentation
 - Parfois, arthrogrypose (*CHAT*)

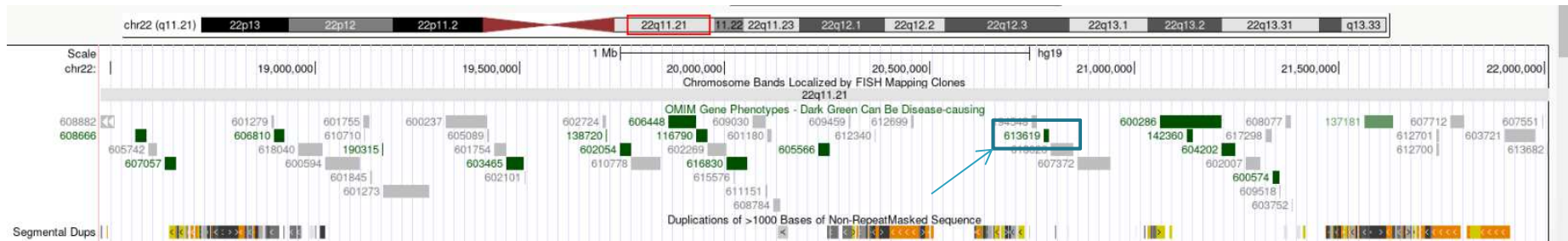
Délétions 16p13.11...



- ▶ ...+ variant délétère *NDC1*
 - DI ++
 - Microcéphalie ++
 - Épilepsie
 - Anomalies cérébrales
 - ACC
 - Hypoplasie cérébelleuse
 - Lissencéphalie
 - Hydrocéphalie

- ▶ ...+ variant délétère *MYH11*
 - Mégavessie
 - Microcôlon
 - Anomalies œsophage, iléon

Délétions 22q11.21...

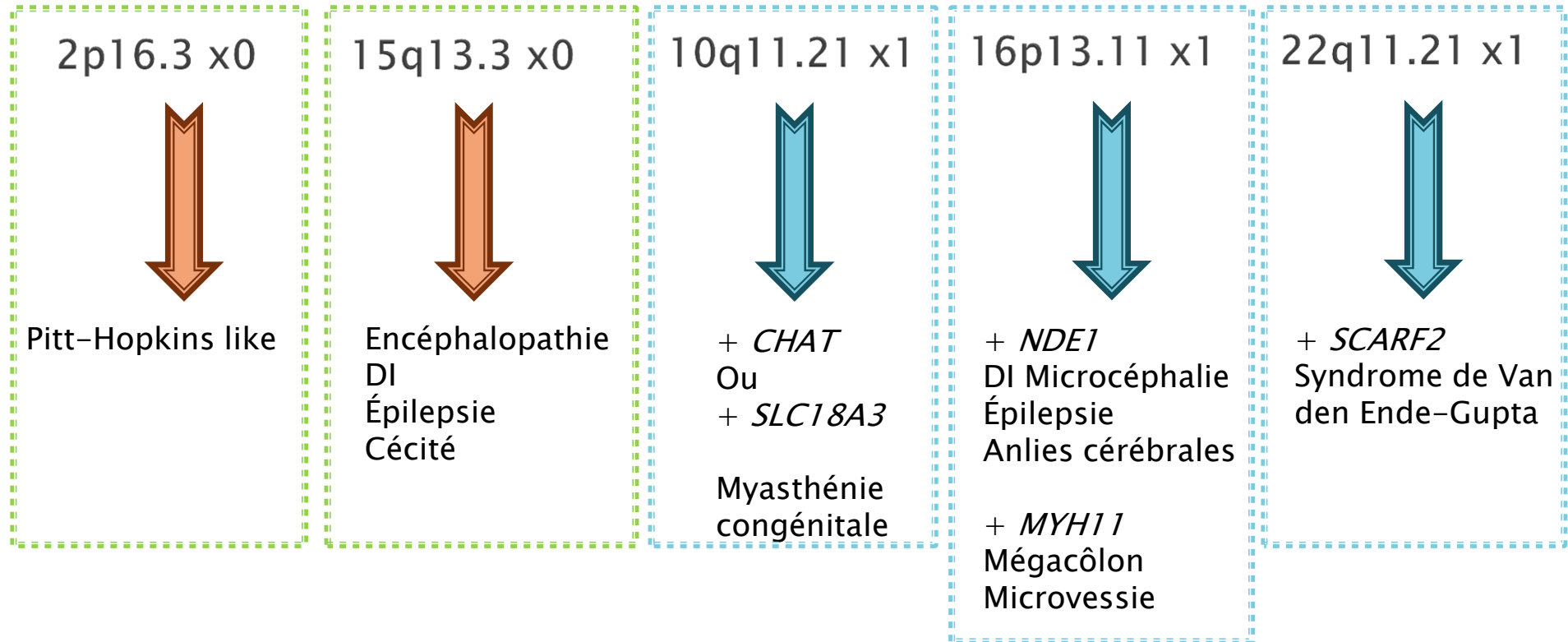


- ▶ ...+ variant délétère *SCARF2*
 - Syndrome de Van den Ende-Gupta
 - Dymorphie faciale
 - Blépharophimosis
 - Hypoplasie malaire
 - Anomalies palatines
 - Arachnodactylie
 - Incurvation des os longs



Bedeschi et al, 2011

Conclusion



Remerciements

- ▶ Réseau Achropuce
- ▶ Pr Malan

- ▶ Pr Jaillard
- ▶ Dr Launay
- ▶ Dr Pasquier
- ▶ Pr Schluth-Bolard
- ▶ Dr Quenum
- ▶ Pr Sanlaville
- ▶ Pr Keren
- ▶ Dr Chatron
- ▶ Dr Till

