

Réseau AChro-Puce

**Fiches d'aide à la classification et à l'interprétation
de CNVs identifiés de façon récurrente**

Version 5 - 2022

Aide à l'interprétation des CNVs récurrents

Cliquer sur le lien pour accéder directement à la fiche correspondante

[CNVs en 1q21.1q21.2](#)

[CNVs en 2q11.2](#)

[CNVs en 2q13](#)

[CNVs en 3q29](#)

[CNVs en 10q11.21q11.23](#)

[CNVs en 15q11.2 \(BP1/BP2\)](#)

[CNVs en 15q13.3 \(BP4/BP5\)](#)

[CNVs en 16p13.11](#)

[CNVs en 16p12.2](#)

[CNVs en 16p11.2 distal \(BP2-BP3\)](#)

[CNVs en 16p11.2 proximal](#)

[CNVs en 17q12](#)

[CNVs en 22q11.2 : variations distales \(22q11.21-22q11.23\)](#)

[CNVs en 22q11.2 : variations centrales](#)

[CNVs en Xp22.3](#)

Aide à l'interprétation de CNVs rares

Cliquer sur le lien pour accéder directement à la fiche correspondante

[CNVs en 2p25.3](#)

[CNVs en 2p16.3](#)

➤ CNVs en 1q21.1q21.2

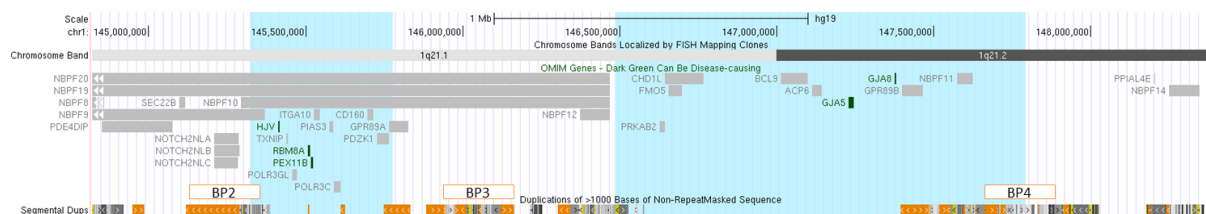
M. Egloff & M. Reynaud 2022

A/ Architecture de la région

Deux régions sont à distinguer :

- la région proximale, contenant 10 gènes codants (*HJV*, *TXNIP*, *POLR3GL*, ***RBM8A***, *PEX11B*, *ITGA10*, *PIAS3*, *POLR3C*, *CD160*, *PDZK1*) bornée par les duplications segmentaires BP2 et BP3. Il existe un variant récurrent en délétion et duplication (NAHR), d'une taille d'environ 330 kb
- la région distale, contenant 9 gènes codants (*PRKAB2*, *CHD1L*, *FMOS*, *BCL9*, *ACP6*, ***GJA5***, ***GJA8***, *GPR89B*, *NBPF11*), bornée par les duplications segmentaires BP3-BP4. Il existe un variant récurrent en délétion et duplication (NAHR), d'une taille d'environ 1,2 Mb

Il est à noter que différents types de remaniements complexes de cette région ont déjà été rapportés : grande délétion ou duplication touchant la région proximale et distale, délétion proximale avec duplication distale et réciproquement.



B/ Données épidémiologiques

Dans des larges cohortes de patients atteints de déficience intellectuelle, TSA ou anomalies congénitales¹⁻³ :

- la **délétion 1q21.1 proximale** a été retrouvée chez 2 sur 5200 patients.
 - la **duplication 1q21.1 proximale** a été retrouvée chez 7 sur 5200 patients.
 - la **délétion de 1q21.1q21.2 distale** a été retrouvée chez 70 sur 26 975 patients
 - la **duplication 1q21.1q21.2 distale** a été retrouvée chez 35 sur 26 975 patients
- La pénétrance de ces CNVs a été estimée par Rosenfeld et al. (Genet Med 2013)⁴. Dans cette étude, le CNV était considéré comme pénétrant dès lors qu'un trait phénotypique était présent, quel qu'il soit. Les taux de pénétrance rapportés sont :
 - pas d'information pour la délétion 1q21.1 proximale
 - 17% (IC à 95% : 10,8-27,4) pour la duplication **1q21.1 proximale**

- 36,9% (IC à 95% : 23,0-55,0) pour la délétion **1q21.1q21.2 distale**
- 29,1% (IC à 95% : 16,9-46,8) pour la duplication **1q21.1q21.2 distale**

C/ Clinique

1- La délétion 1q21.1 proximale

Le démasquage d'un allèle hypomorphe du gène *RBM8A* par cette délétion est responsable du syndrome TAR (Thrombocytopénie Absence de Radius).

En l'absence de syndrome TAR, la pathogénicité de cette délétion reste aujourd'hui controversée.

Elle serait plus fréquemment identifiée chez des patients présentant un phénotype variable associant⁵ :

- Un retard de développement psychomoteur
- Des troubles du comportement
- Une épilepsie
- Des difficultés alimentaires
- Une atteinte ophtalmologique
- Une dysmorphie aspécifique

De plus, dans un modèle murin, l'haplo-insuffisance de *RBM8A* perturbe la neurogénèse, entraînant l'apoptose de cellules neuronales et une microcéphalie⁶. Ce remaniement survient aussi bien *de novo* qu'hérité d'un parent sain.

Cependant, aucune autre étude n'a permis d'apporter une preuve formelle d'un lien entre la délétion de cette région et les troubles neurodéveloppementaux et il n'existe pas de consensus international quant à l'interprétation de cette délétion. Il est à noter que l'ACMG et le consortium ClinGen n'ont pas statué sur l'éventuelle pathogénicité de ce CNV.

Dans l'état actuel des connaissances, en raison d'un faible niveau de preuve, cette délétion est à considérer comme un **variant de signification incertaine**.

2- La duplication 1q21.1 proximale

Comme pour la délétion de cette région, la pathogénicité de ce CNV est controversée et peu de publications sont disponibles à ce sujet.

Elle serait plus fréquemment identifiée chez des patients présentant un phénotype variable associant^{3,5} :

- Un retard de développement psychomoteur
- Des troubles du comportement
- Des troubles du spectre autistique
- Une hypotonie
- Des difficultés alimentaires
- Une atteinte ophtalmologique
- Une dysmorphie aspécifique
- Une atteinte cardiaque
- Une croissance staturale et/ou pondérale excessive
- Une macrocéphalie

De même, dans l'étude cas-témoins de Coe *et al.*⁷ cette duplication a été observée plus fréquemment chez les patients présentant des troubles neurodéveloppementaux par rapport aux témoins.

Elle survient aussi bien *de novo* qu'héritée d'un parent sain et la pénétrance de ce CNV a été évaluée à environ 17% dans une autre étude⁴.

Cependant, cette duplication est présente dans la population générale avec une fréquence suffisante pour apparaître dans la base de données DGV (Database of Genomic Variants) « gold standard variant » en tant que probable variant bénin. De plus, il n'existe que très peu de publications évaluant le lien entre la duplication de cette région et les troubles neurodéveloppementaux. Enfin, il n'existe pas de consensus international quant à l'interprétation de cette délétion, l'ACMG et le consortium ClinGen n'ayant pas statué sur l'éventuelle pathogénicité de ce CNV.

Comme pour la délétion de cette région, la duplication 1q21.1 proximale est donc considérée comme un **variant de signification incertaine**.

3- La délétion 1q21.1q21.2 distale

Le phénotype associé à cette délétion est très variable et comprend habituellement^{1,2,5,8,9} :

- Un déficit intellectuel
- Une microcéphalie
- Un retard de langage
- Une épilepsie
- Une petite taille
- Une cataracte
- Une hypotonie
- Une schizophrénie
- Des troubles de l'humeur ou des troubles anxieux
- Une hyperactivité avec déficit de l'attention
- Des malformations cardiaques
- Une dysmorphie faciale aspécifique.

Cette délétion est fréquemment héritée d'un parent sain. Il s'agit donc d'un **CNV de susceptibilité à des troubles neurodéveloppementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable**.

4- La duplication 1q21.1q21.2 distale

Le phénotype associé à cette micro duplication est très variable et comprend habituellement^{1-3,5,8-10}:

- Un déficit intellectuel
- Une macrocéphalie
- Des troubles du spectre autistique
- Une hypotonie
- Une hyperactivité avec déficit de l'attention
- Une petite taille
- Une scoliose
- Une atteinte articulaire
- Des malformations cardiaques

Cette duplication est fréquemment héritée d'un parent sain. Il s'agit donc d'un **CNV de susceptibilité à des troubles neurodéveloppementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable.**

D/ Gènes impliqués et/ou candidats

La région 1q21.1 proximale bornée par BP2 BP3 contient 10 gènes codants dont 3 OMIM Morbid. Du centromère au télomère on trouve :

- ***HFE2/HJV*** : impliqué dans l'hémochromatose juvénile de type II, pLI : 0,00 – o/e = 0,44 (0,24-0,88) – %HI : 0
- ***TXNIP*** : rôle antioxydant et transduction de signal, serait associé à l'hypertrophie cardiaque avec hypertension pLI : 0,16 – o/e = 0,26 (0,14 - 0,55) – %HI : 17,61
- ***POLR3GL*** : rôle dans la survie cellulaire pLI : 0,00 – o/e = 0,67 (0,4 - 1,17) – %HI : 15,99
- ***RBM8A*** : gène candidat qui code une protéine de l'Exon Junction Complex. Ce complexe joue un rôle dans la dégradation des ARNm porteurs d'un codon stop prématuré. Le démasque d'un allèle hypomorphe de ce gène est responsable du syndrome TAR pLI : 0,57 – o/e = 0,18 (0,07 - 0,56) – %HI : 17,10
- ***PEX11B*** : rôle dans la fonction des peroxysomes pLI : 0,00 – o/e = 0,6 (0,35 - 1,08) – %HI : 35,28
- ***ITGA10*** : rôle dans l'adhésion cellulaire pLI : 0,00 – o/e = 0,61 (0,47 - 0,79) – %HI : 36,80
- ***PIAS3*** : rôle lié à l'inhibition du facteur de transcription STAT3 pLI : 0,98 – o/e = 0,13 (0,06 - 0,13) – %HI : 42,07
- ***POLR3C*** : rôle dans l'initiation de la transcription pLI : 0,00 – o/e = 0,72 (0,51 - 1,03) – %HI : 23,38
- ***CD160*** : impliqué dans une voie alternative de stimulation des lymphocytes T mémoires qui n'expriment pas CD28 pLI : 0,00 – o/e = 0,82 (0,46 - 1,51) – %HI : 86,34
- ***PDZKI*** : rôle dans le maintien de l'homéostasie du phosphate pLI : 0,00 – o/e = 1,11 (0,72 - 1,71) – %HI : 65,07

La région 1q21.1 distale bornée par BP3 BP4 contient 9 gènes codants dont 2 OMIM Morbid. Du centromère au télomère on trouve :

- ***PRKAB2*** : protéine kinase impliqué dans le catabolisme de l'ATP en AMP en condition de stress pLI : 0,73 – o/e = 0,15 (0,06 - 0,48) – %HI : 21,19
- ***FMO5*** : rôle dans l'activation catabolique des médicaments et xenobiotiques pLI : 0,00 – o/e = 1,01 (0,72 - 1,45) – %HI : 56,76
- ***CHD1L*** : rôle dans la réparation des cassures de l'ADN. C'est un oncogène lié aux hépatocarcinomes et d'autres tumeurs solides. Il serait également impliqué dans le remodelage de la chromatine après recrutement par le nucléosome pLI : 0,00 – o/e = 1,04 (0,83 - 1,3) – %HI : 45,35
- ***BCL9*** : rôle possible dans la régulation des lymphocytes B pLI : 0,50 – o/e = 0,22 (0,13 - 0,38) – %HI : 19,22
- ***ACP6*** : rôle de régulation de la biosynthèse des lipides dans la mitochondrie pLI : 0,00 – o/e = 0,95 (0,67 - 1,39) – %HI : 61,72
- ***GJA5*** : gène candidat impliqué dans l'adhérence intercellulaire, notamment au niveau myocardique, possiblement lié à des cas familiaux de fibrillation atriale pLI : 0,02 – o/e = 0,39 (0,2 - 0,81) – %HI : 8,62
- ***GJA8*** : gène candidat pour les atteintes ophtalmiques¹¹. Il est impliqué dans l'adhérence intercellulaire et exprimé principalement au niveau du cristallin. pLI : 0,00 – o/e = 0,51 (0,28 - 1) – %HI : 52,91
- ***GPR89B*** : rôle dans la compensation de l'acidification de l'appareil de Golgi et le transport de protéines. pLI : 0,00 – o/e = 0,66 (0,38 - 1,24) – %HI : 60,89
- ***NBPF11*** : appartient à la famille de gènes neuroblastoma breakpoint, présents dans les duplications segmentaires du chromosome 1, qui pourraient avoir un rôle en oncologie pLI : 0,01 – o/e = 1,16 (0,54 - 1,89) – %HI : 96,67

E/ Conclusion et résumé analytique1- Délétion 1q21.1 proximale

Perte hétérozygote de la région 1q21.1 proximale d'une taille de 330 kb, contenant 11 gènes codants dont *RBM8A*. Il s'agit d'un CNV récurrent, survenant par recombinaison homologue non allélique entre les duplications segmentaires BP2-BP3.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un variant de signification incertaine.

2- Duplication 1q21.1 proximale

Gain hétérozygote de la région 1q21.1 proximale d'une taille de 330 kb, contenant 11 gènes codants dont *RBM8A*. Il s'agit d'un CNV récurrent, survenant par recombinaison homologue non allélique entre les duplications segmentaires BP2-BP3.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un variant de signification incertaine.

3- Délétion 1q21.1,q21.2 distale

Perte hétérozygote de la région 1q21.1q21.2 distale d'une taille de 1,2 Mb, contenant 9 gènes codants dont *GJA5* et *GJA8*. Il s'agit d'un CNV récurrent, survenant par recombinaison homologue non allélique entre les duplications segmentaires BP3-BP4.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un facteur de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable.

Il peut contribuer au phénotype.

Il est recommandé de déterminer la ségrégation parentale du remaniement identifié.

Une consultation de conseil génétique est recommandée.

4- Duplication 1q21.1q21.2 distale

Gain de la région 1q21.1q21.2 distale d'une taille de 1,2 Mb, contenant 9 gènes codants dont *GJA5* et *GJA8*. Il s'agit d'un CNV récurrent, survenant par recombinaison homologue non allélique entre les duplications segmentaires BP3-BP4.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un facteur de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable.

Il peut contribuer au phénotype.

Il est recommandé de déterminer la ségrégation parentale du remaniement identifié.

Une consultation de conseil génétique est recommandée.

délétion 1q21.1 proximale	Classe 3	VOUS
duplication 1q21.1 proximale	Classe 3	VOUS
délétion 1q21.1q21.2 distale	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
duplication 1q21.1q21.2 distale	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable

F/ Références

1. Brunetti-Pierri, N. *et al.* Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat. Genet.* **40**, 1466–1471 (2008).
2. Mefford, H. C. *et al.* Recurrent rearrangements of chromosome 1q21. 1 and variable pediatric phenotypes. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1685–1699 (2008).
3. Pang, H. *et al.* Disorders Associated With Diverse, Recurrent Deletions and Duplications at 1q21.1. *Front. Genet.* **11**, (2020).
4. Rosenfeld, J. a, Coe, B. P., Eichler, E. E., Cuckle, H. & Shaffer, L. G. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet. Med.* **15**, 478–481 (2013).
5. Rosenfeld, J. a *et al.* Proximal microdeletions and microduplications of 1q21.1 contribute to variable abnormal phenotypes. *Eur. J. Hum. Genet.* **20**, 754–761 (2012).
6. Mao, H. *et al.* Rbm8a haploinsufficiency disrupts embryonic cortical development resulting in microcephaly. *J. Neurosci.* **35**, 7003–7018 (2015).
7. Coe, B. P. *et al.* Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat. Genet.* **46**, 1063–1071 (2014).
8. Soemedi, R. *et al.* Phenotype-specific effect of chromosome 1q21.1 rearrangements and GJA5 duplications in 2436 congenital heart disease patients and 6760 controls. *Hum. Mol. Genet.* **21**, 1513–1520 (2012).
9. Bernier, R. *et al.* Clinical phenotype of the recurrent 1q21.1 copy-number variant. *Genet. Med.* **18**, 341–349 (2016).
10. Dolcetti, A. *et al.* 1q21.1 Microduplication expression in adults. *Genet. Med.* **15**, 282–283 (2013).
11. Ceroni, F. *et al.* New GJA8 variants and phenotypes highlight its critical role in a broad spectrum of eye anomalies. *Hum. Genet.* **138**, 1027–1042 (2019).

- 4/29085 patients et 0/19584 témoins dans l'étude de Coe et al(2)

La microduplication 2q11.2 n'a pas été identifiée dans la population contrôle de ces études

C/ Clinique

A ce jour, seules deux études rapportent le phénotype de patients présentant un variant du nombre de copies de la région 2q11.2(3,4).

Au total 6 patients présentant la microdélétion et 4 patients présentant la microduplication ont été rapportées. A la vue du nombre faible de cas rapporté, le phénotype de ces variants reste à définir

1- Microdélétions 2q11.2

Phénotype

Le phénotype décrit associe :

- troubles neurodéveloppementaux : retard de langage, TDAH, déficience intellectuelle, troubles du spectre autistique
- hypotonie
- dysmorphie faciale non spécifique
- scoliose

Ségrégation

La microdélétion était héritée dans 4 cas (3 familles), de novo dans 1 cas et l'enquête parentale n'avait pas pu être réalisée dans le dernier cas.

Parmi les patients ayant hérité de la microduplication :

- 2 patients appartenant à la même famille, les parents n'ont pas été explorés
- 1 patient a hérité la microdélétion de son père qui a présenté des difficultés scolaires
- 1 patient a hérité la microdélétion de sa mère dont le phénotype n'est pas précisé

2- Clinique des microduplications 2q11.2

Phénotype

Le phénotype décrit associe :

- troubles neurodéveloppementaux : déficience intellectuelle, retard du langage
- retard de croissance
- reflux gastro œsophagien
- dysmorphie faciale non spécifique

Ségrégation

La microduplication était héritée pour 2 patients (un frère et une sœur), de novo pour 1 patient et l'enquête parentale n'avait pas pu être réalisée pour le dernier patient.

Les deux patients issus de la même fratrie ont hérité la microduplication de leur mère asymptomatique.

D/ Gènes impliqués et/ou candidats

La région contient 22 gènes codants dont 16 gènes répertoriés dans OMIM.

Gènes associés à des pathologies génétiques

Parmi les 22 gènes, 6 ont été associés à des pathologies de transmission mendélienne. Les 3 premiers pourraient être impliqués dans le phénotype. Ces gènes sont :

- *LMAN2L* (pLI = 0 - o/e = 0.87 (0.6 - 1.29)) : ce gène code une protéine qui agit comme un récepteur cargo dans le transport des glycoprotéines. Des études GWAS ont associé ce gène aux troubles psychiatriques(5,6) (Chen et al, Schimmelmann et al). Une étude rapporte l'association d'un variant homozygote de ce gène avec une pathologie associant déficience intellectuelle et épilepsie autosomique récessive(7), et une étude plus récente associe un variant tronquant hétérozygote à un syndrome autosomique dominant associant déficience intellectuelle et épilepsie(8).

- *ADRA2B* (pLI = 0 ; o/e = 0.72 (0.44 - 1.22)) : ce gène a une expression cérébrale et la protéine qu'il code a un rôle dans la neurotransmission. Les mutations de ce gène ont été discutées comme étant responsables de déficience intellectuelle(9) et de troubles de la mémoire(10).

- *NCAPH* (pLI = 0 - o/e = 0.37 (0.24 - 0.57) : ce gène code une protéine ayant un rôle dans la condensation de l'ADN. Une étude rapporte une mutation de ce gène responsable d'une microcéphalie congénitale autosomique récessive(11).

- *TMEM127* (pLI = 0.01 - o/e = 0.5 (0.25 - 1.15)) : il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur dont les mutations perte de fonction sont responsable d'une susceptibilité aux tumeurs (phéochromocytome)(12). La pathogénicité des délétions complètes du gène n'est pas connue, aucune étude ne rapporte de cas de cancer associés à une microdélétion 2q11.2.

- *STARD7* (LI = 0.47 ; o/e = 0.21 (0.1 - 0.48)) : ce gène est associé à une épilepsie myoclonique par expansion d'une répétition de 5 paires de bases dans l'intron 1(13)

- *SNRNP200* (pLI = 1 - o/e = 0.04 (0.02 - 0.08)) : les mutations perte de fonction de ce gène sont associées à une rétinite pigmentaire autosomique dominante (14). Une étude mentionne le fait que les délétions ne seraient pas pathogènes isolément(15). Il n'est pas rapporté de rétinite pigmentaire chez les patients porteurs d'une microdélétion 2q11.2.

- *CNNM4* (pLI = 0 - o/e = 0.6 (0.4 - 0.94)) : ce gène code une protéine impliquée dans le transport ionique. Les mutation bi-alléliques sont responsables d'une pathologie autosomique récessive dont le phénotype associe amélogénèse imparfaite et *cone-rod dystrophy*(16).

Autres gènes à pLI élevée :

Les autres gènes compris dans l'intervalle ne sont pas associés à des pathologies mendéliennes à ce jour. Parmi eux, deux ont une pLI à 1 :

- *SEMA4C* (pLI = 1 - o/e = 0.03 (0.01 - 0.12)) : il code une protéine impliquée dans la signalisation cellulaire

- *KANSL3* (pLI = 1 - o/e = 0.05 (0.02 - 0.16)) : il code une histone acétyltransférase

E/ Conclusion et résumé analytique

Dans l'état actuel des connaissances, au regard du faible nombre de publications rapportant des CNVs de la région, il n'est pas possible de conclure quant à la pathogénicité de ces variants.

Il semble nécessaire d'attendre des études sur une cohorte plus importante de patients avec études de ségrégation pour avancer dans la classification de ces variants.

Conclusion : Délétion/Duplication hétérozygote de la région 2q11.2 d'une taille de 930 kb, contenant 16 gènes OMIM dont les gènes *ADRA2B*, *LMAN2L*, *SNRNP200* et *NCAPH*. Il s'agit d'un CNV récurrent, survenant par recombinaison homologue non allélique entre les duplications segmentaires de la région. Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un variant de signification incertaine.

Délétion 2q11.2	Classe 3	VOUS
Duplication 2q11.2	Classe 3	VOUS

F/ Références

1. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet.* 14 août 2011;43(9):838-46.
2. Coe BP, Witherspoon K, Rosenfeld JA, van Bon BWM, Vulto-van Silfhout AT, Bosco P, et al. Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat Genet.* 2014;46(10):1063-71.
3. Rudd MK, Keene J, Bunke B, Kaminsky EB, Adam MP, Mulle JG, et al. Segmental duplications mediate novel, clinically relevant chromosome rearrangements. *Hum Mol Genet.* 15 août 2009;18(16):2957-62.
4. Riley KN, Catalano LM, Bernat JA, Adams SD, Martin DM, Lalani SR, et al. Recurrent deletions and duplications of chromosome 2q11.2 and 2q13 are associated with variable outcomes. *Am J Med Genet A.* nov 2015;167A(11):2664-73.
5. Chen DT, Jiang X, Akula N, Shugart YY, Wendland JR, Steele CJM, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* févr 2013;18(2):195-205.
6. Schimmelmann BG, Hinney A, Scherag A, Pütter C, Pechlivanis S, Cichon S, et al. Bipolar disorder risk alleles in children with ADHD. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* nov 2013;120(11):1611-7.
7. Rafiullah R, Aslamkhan M, Paramasivam N, Thiel C, Mustafa G, Wiemann S, et al. Homozygous missense mutation in the LMAN2L gene segregates with intellectual disability in a large consanguineous Pakistani family. *J Med Genet.* févr 2016;53(2):138-44.
8. Alkhatir RA, Wang P, Ruggieri A, Israelian L, Walker S, Scherer SW, et al. Dominant LMAN2L mutation causes intellectual disability with remitting epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol.* avr 2019;6(4):807-11.
9. Anazi S, Maddirevula S, Faqeh E, Alsedairy H, Alzahrani F, Shamseldin HE, et al. Clinical genomics expands the morbid genome of intellectual disability and offers a high diagnostic yield. *Mol Psychiatry.* 2017;22(4):615-24.
10. Zoladz PR, Kalchik AE, Hoffman MM, Aufdenkampe RL, Lyle SM, Peters DM, et al. ADRA2B deletion variant selectively predicts stress-induced enhancement of long-term memory in females. *Psychoneuroendocrinology.* oct 2014;48:111-22.
11. Martin C-A, Murray JE, Carroll P, Leitch A, Mackenzie KJ, Halachev M, et al. Mutations in genes encoding condensin complex proteins cause microcephaly through decatenation failure at mitosis. *Genes Dev.* 1 oct 2016;30(19):2158-72.
12. Qin Y, Yao L, King EE, Buddavarapu K, Lenci RE, Chocron ES, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet.* mars 2010;42(3):229-33.

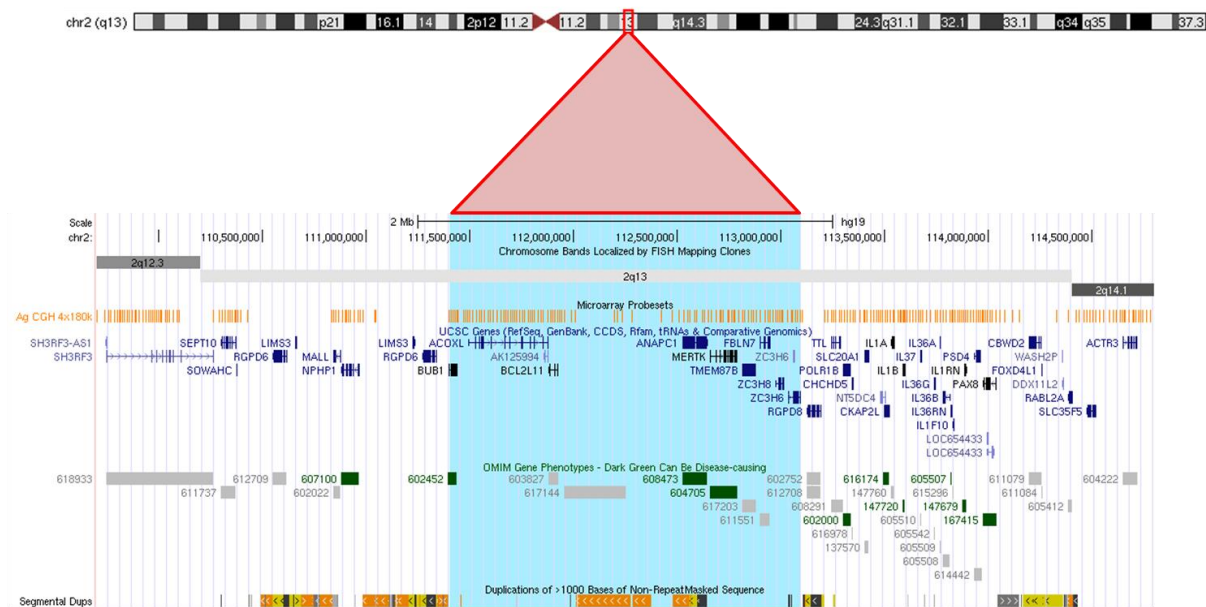
13. Corbett MA, Kroes T, Veneziano L, Bennett MF, Florian R, Schneider AL, et al. Intronic ATTTC repeat expansions in STARD7 in familial adult myoclonic epilepsy linked to chromosome 2. *Nat Commun.* 29 2019;10(1):4920.
14. Zhao C, Bellur DL, Lu S, Zhao F, Grassi MA, Bowne SJ, et al. Autosomal-dominant retinitis pigmentosa caused by a mutation in SNRNP200, a gene required for unwinding of U4/U6 snRNAs. *Am J Hum Genet.* nov 2009;85(5):617-27.
15. Bujakowska KM, Fernandez-Godino R, Place E, Consugar M, Navarro-Gomez D, White J, et al. Copy-number variation is an important contributor to the genetic causality of inherited retinal degenerations. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2017;19(6):643-51.
16. Parry DA, Mighell AJ, El-Sayed W, Shore RC, Jalili IK, Dollfus H, et al. Mutations in CNNM4 cause Jalili syndrome, consisting of autosomal-recessive cone-rod dystrophy and amelogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet.* févr 2009;84(2):266-73.

➤ CNVs en 2q13

S Redon & K Uguen, 2022

A/ Architecture de la région

arr[GRCh37] 2q13(111399243_113098686)



1. Organisation structurelle de la région

9 gènes codants (*BUB1*, *ACOXL*, *BCL2L11*, *ANAPC1*, *MERTK*, *TMEM87B*, *FBLN7*, *ZC3H8* et *ZC3H6*), bornés par 2 duplications segmentaires.

2. Types de remaniements

a. Mécanisme de survenue

Les microduplications et microdélétions récurrentes touchant la région 2q13 résultent de NAHR (*non-allelic homologous recombination*), mécanisme médié par la présence des duplications segmentaires de taille ≥ 10 kb and partageant 95% d'identité ¹.

b. Nature, taille

Des délétions et duplications récurrentes réciproques, d'environ 1.7 Mb (111,399-113,098 Mb, GRCh37/hg19) sont décrites dans cette région. A noter que plusieurs déséquilibres de tailles différentes ont été décrits du fait de la présence de plusieurs zones de duplications segmentaires en 5' et 3' des points de cassure les plus fréquents (110-114 Mb).

B/ Données épidémiologiques

● **Délétion 2q13**

En 2016, Rees et al. ont montré que les délétions 2q13 sont observées dans la population générale (0.004%), et, bien que ce soit des événements rares, semblent plus fréquents dans les cohortes de patients atteints de schizophrénie (0.015%) (OR 3.6 (IC 95% 0.26-206.03, p=0.34). La prévalence chez les patients présentant un trouble du neurodéveloppement est quant à elle estimée à 0,057%⁸.

Ces résultats avaient préalablement été observés dans deux études indépendantes de 2011 et 2013, montrant respectivement un enrichissement des délétions dans une population de patients atteints de troubles du développement (p=0.032) et de schizophrénie (OR 42.87 (95% CI 9.56–192.14), p=0.0002) comparés à des populations contrôles^{3,10}.

● **Duplication 2q13**

A ce jour 24 duplications ont été décrites dans la littérature¹⁻⁷ chez des patients présentant un trouble du neurodéveloppement.

De larges cohortes, notamment de patients schizophrènes, ont été décrites. Selon Costain en 2013, il existe une association entre la duplication 2q13 et la schizophrénie (duplication chez 2/459 cas, 3/23838 contrôles, OR 42.87 (IC 95% 9.56-192.14, p=0.0002)). Deux autres études ont quant à elles réfuté cette hypothèse (prévalence de 0.015% chez les contrôles, 0.02% chez les cas, OR 1.7 (IC 95% 0.3-9.98) p=0.46)^{8,9}.

Une étude de 2011 a montré un enrichissement de duplications 2q13 chez des patients présentant un trouble du neurodéveloppement (p0.022)³. La prévalence chez les patients présentant un trouble du neurodéveloppement est estimée à 0,022%⁸.

La prévalence en population générale est estimée à 0.015%⁸.

C/ Clinique

● **Délétion 2q13**

Le phénotype associé à la délétion 2q13 est variable. Les principaux signes cliniques retrouvés sont⁶ :

- un retard de développement et/ou déficience intellectuelle (31/39) 79%, généralement modéré
- une dysmorphie faciale (33/41) 80% : macrotie, anomalies de la boîte crânienne, macrocéphalie, fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, hypertélorisme, strabisme, ensellure nasale marquée

- un déficit de l'attention, hyperactivité (12/25) 48%
- une hypotonie (15/34) 44%
- un trouble du spectre autistique (9/27) 33%
- une anomalie cardiaque (11/35) 31%
- une épilepsie (8/31) 26%
- une macrocéphalie (10/35) 29%
- une microcéphalie (8/35) 23%

Sur 54 délétions 2q13 décrites, la transmission familiale a été établie pour 32 d'entre-elles. Elles sont héritées dans 75 % des cas (10 paternelles, 12 maternelles, 2 héritées sans que l'origine parentale ne soit indiquée) et sont apparus *de novo* dans 25 % des cas (8/32)^{1-3,5-7,11-13}.

L'étude familiale réalisée à partir de 8 individus a montré une absence de difficultés intellectuelles familiale dans 4 cas (50%) et la présence de troubles mentaux ou intellectuels dans 4 cas (50%).

A noter qu'une étude récente décrivant une cohorte de fœtus avec anomalies rénales a retrouvé une délétion 2q13, considérée comme pathogène, chez deux fœtus (sur 877) présentant tous deux une pyélectasie isolée¹⁸. La grossesse a été arrêtée pour l'une, et l'enfant est bien portant dans le second cas. Une seconde étude portant sur la recherche de CNV sur ADN fœtal libre circulant a permis de comparer les données de CGH-array et de NIPS (Non-invasive prenatal screening)¹⁹. Dans la cohorte de 26400 prélèvements non-invasifs, 124 CNV étaient suspectés parmi lesquels 4 délétions 2q13 ont été confirmées par CGH-array et considérées comme pathogènes (phénotypes non disponibles).

● Duplication 2q13

Le phénotype associé à la duplication 2q13 est également très variable. Les principaux signes cliniques retrouvés sont⁷ :

- un retard de développement et/ou déficience intellectuelle (18/24)
- une dysmorphie faciale (11/24)
- un trouble du spectre autistique (4/24)
- une hypotonie (3/24)
- une microcéphalie (3/24)
- des anomalies dentaires (2/24)

La duplication était héritée dans 11 cas, dont une famille de 5 membres avec $\frac{3}{5}$ présentant un retard de développement⁴. Dans un autre cas, la duplication était héritée d'un parent ayant présenté des difficultés d'apprentissage⁵. La ségrégation était inconnue dans 9 cas. Aucune duplication n'est survenue *de novo*.

La signification clinique de cette duplication est sujette à controverse, certains auteurs la considérant comme un variant de signification incertaine, d'autres comme un facteur de susceptibilité aux troubles du neurodéveloppement à faible pénétrance⁷. A la lumière de l'analyse bibliographique et des données de population, nous considérons les duplications 2q13 comme des variations de signification incertaine.

Dans l'étude de Wang *et al.*, portant sur 26400 prélèvements non-invasifs, dans laquelle 124 CNV suspectés ont été confirmés par CGH-array, 2 duplications 2q13 ont également été considérées comme pathogènes (phénotypes non disponibles)¹⁹.

D/ Gènes impliqués et/ou candidats

- **BUB1** dont les mutations, à effet dominant négatif, peuvent engendrer le dysfonctionnement des kinétochores, à l'origine de la séparation précoce des chromatides sœurs et d'aneuploïdie.
pLI=0, o/e=0.43, %HI=24.20

- **ACOXL** code une protéine responsable de l'oxydation des acides gras. Or les altérations du métabolisme des acides gras pourraient jouer un rôle dans le développement des troubles autistiques¹⁴. pLI=0, o/e=0.7, %HI=60.56
- **BCL2L11** code un régulateur d'apoptose neuronale. Des études ont montré une baisse d'expression de *BCL2L11* dans le cortex frontal et le cervelet de certains patients autistes. Une augmentation de l'apoptose dans ces régions pourrait contribuer à l'apparition de troubles autistiques¹⁵. pLI=0.89, o/e=0, %HI=38.11
- **ANAPCI** pourrait jouer un rôle neurodéveloppemental. Les mutations du gène sont associées au syndrome de Rothmund-Thomson de type 1, transmis selon un mode autosomique récessif (OMIM #618625 - ORPHA 221008)¹⁶. pLI=0.98, o/e=0.2, %HI=43.53
- **MERTK** est un gène candidat pour les troubles psychotiques des patients portant un CNV 2q13¹⁰. Des mutations à l'état homozygote ou hétérozygote composite sont responsables d'une forme de rétinite pigmentaire (OMIM #613862) pLI=0, o/e=0.54, %HI=61.44
- **TMEM87B** joue un rôle dans le transport rétrograde endosome-Golgi et s'exprime notamment dans le cerveau et le cœur. Des données *in vivo* chez le *zebrafish* montrent son importance dans la formation cardiaque¹². Un cas a été décrit d'une délétion 2q13 associée à une mutation faux-sens dans *TMEM87B*, en trans, chez un enfant présentant une DI avec cardiopathie et anomalies crâniofaciales¹⁷. pLI=0, o/e=0.73, %HI=49.53
- **FBLN7**, comme *TMEM87B*, aurait également un rôle dans le phénotype cardiaque observé chez certains patients. La même étude suggère son implication dans les malformations craniofaciales¹². pLI=0, o/e=0.58, %HI=53.73.
- **ZC3H8** agit comme répresseur transcriptionnel du promoteur de *GATA3*. Il joue un rôle dans la régulation de l'homéostasie du thymocyte.
- **ZC3H6** dont la fonction est inconnue.

E/ Conclusion & résumé analytique

Délétion 2q13	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
Duplication 2q13	Classe 3	VOUS

Délétion 2q13

Présence d'une perte interstitielle hétérozygote en 2q13 de 1,7 Mb et contenant 9 gènes (de *BUB1* à *ZCH3H6*), confirmée par une seconde technique. Cette variation peut être *de novo* ou héritée d'un parent au phénotype normal ou subnormal. Dans l'état actuel des connaissances, il s'agit d'un CNV de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux à pénétrance incomplète et à expressivité variable (PIEV).

Cette variation *contribue/ne contribue pas* au phénotype du patient (*selon indication clinique*).

Il est recommandé de déterminer la ségrégation parentale du remaniement identifié. Une consultation de conseil génétique est recommandée.

Duplication 2q13

Présence d'un gain interstitiel hétérozygote en 2q13 de 1700 kb et contenant 9 gènes (de *BUB1* à *ZCH3H6*), confirmé par une seconde technique.

Dans l'état actuel des connaissances, il s'agit d'une variation de signification incertaine.

Une consultation de conseil génétique est recommandée.

F/ Références

1. Rudd, M. K. *et al.* Segmental duplications mediate novel, clinically relevant chromosome rearrangements. *Hum. Mol. Genet.* **18**, 2957–2962 (2009).
2. Yu, H. E. *et al.* A recurrent 1.71 Mb genomic imbalance at 2q13 increases the risk of developmental delay and dysmorphism. *Clin. Genet.* **81**, 257–264 (2012).
3. Cooper, G. M. *et al.* A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat. Genet.* **43**, 838–846 (2011).
4. Costain, G. *et al.* Adult neuropsychiatric expression and familial segregation of 2q13 duplications. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **165B**, 337–344 (2014).
5. Riley, K. N. *et al.* Recurrent deletions and duplications of chromosome 2q11.2 and 2q13 are associated with variable outcomes. *Am. J. Med. Genet. A* **167A**, 2664–2673 (2015).
6. Wolfe, K. *et al.* Delineating the psychiatric and behavioral phenotype of recurrent 2q13 deletions and duplications. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **177**, 397–405 (2018).
7. Bellil, H. *et al.* Prenatal diagnosis of 2q13 duplications: The crucial role of the family survey in genetic counseling on novel copy number variations. *Eur J Med Genet* **63**, 103956 (2020).
8. Rees, E. *et al.* Analysis of Intellectual Disability Copy Number Variants for Association With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* **73**, 963–969 (2016).
9. Marshall, C. R. *et al.* Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat. Genet.* **49**, 27–35 (2017).
10. Costain, G. *et al.* Pathogenic rare copy number variants in community-based schizophrenia suggest a potential role for clinical microarrays. *Hum. Mol. Genet.* **22**, 4485–4501 (2013).

11. Hladilkova, E. *et al.* A recurrent deletion on chromosome 2q13 is associated with developmental delay and mild facial dysmorphisms. *Mol Cytogenet* **8**, 57 (2015).
12. Russell, M. W. *et al.* Functional analysis of candidate genes in 2q13 deletion syndrome implicates FBLN7 and TMEM87B deficiency in congenital heart defects and FBLN7 in craniofacial malformations. *Hum. Mol. Genet.* **23**, 4272–4284 (2014).
13. Bisgaard, A.-M. *et al.* Transmitted cytogenetic abnormalities in patients with mental retardation: pathogenic or normal variants? *Eur J Med Genet* **50**, 243–255 (2007).
14. Wiest, M. M., German, J. B., Harvey, D. J., Watkins, S. M. & Hertz-Picciotto, I. Plasma fatty acid profiles in autism: a case-control study. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **80**, 221–227 (2009).
15. Sheikh, A. M. *et al.* BDNF-Akt-Bcl2 antiapoptotic signaling pathway is compromised in the brain of autistic subjects. *J. Neurosci. Res.* **88**, 2641–2647 (2010).
16. Ajeawung, N. F. *et al.* Mutations in ANAPC1, Encoding a Scaffold Subunit of the Anaphase-Promoting Complex, Cause Rothmund-Thomson Syndrome Type 1. *Am. J. Hum. Genet.* **105**, 625–630 (2019).
17. Yu, H., Li, M., Wang, W. & Wang, X. High throughput screening technologies for ion channels. *Acta Pharmacol Sin* **37**, 34–43 (2016).
18. J Su, Z Qin, H Fu, J Luo, Y Huang, P Huang, S Zhang, T Liu, W Lu, W Li, T Jiang, S Wei, S Yang, Y Shen. The correlations of prenatal renal ultrasound abnormalities with pathogenic CNVs in a large Chinese cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* doi: 10.1002/uog.23702 (2021). Online ahead of print.
19. Jing Wang, Bin Zhang, Lingna Zhou, Qin Zhou, Yingping Chen, Bin Yu. Comprehensive Evaluation of Non-invasive Prenatal Screening to Detect Fetal Copy Number Variations. *Front Genet.* **12**, 665589 (2021).

➤ CNVs en 3q29

M Massier, G Delplancq & V Malan, 2022

A/ Architecture de la région

Les délétions et duplications récurrentes 3q29 correspondent à des désordres génomiques médiés par un mécanisme de recombinaison homologue non-allélique (*NAHR*, *Non Allelic Homologous Recombination*) impliquant des duplications segmentaires. Le segment chromosomique remanié a une taille d'environ 1,6 Mb (GRCh37/hg19, chr3:195726835-197344663) et comprend 21 gènes codants dont 19 OMIM et 6 gènes OMIM morbides : *TFRC*, *PCYT1A*, *TCTEX1D2*, *RNF168*, *NRROS* et *CEP19* (<https://decipher.sanger.ac.uk/syndrome/37/genotype/40/genes>).

La région minimale critique, proposée par Tassano et al.¹ a une taille de 448.8 kb et comprend les gènes *DLG1* et *BDH1*.

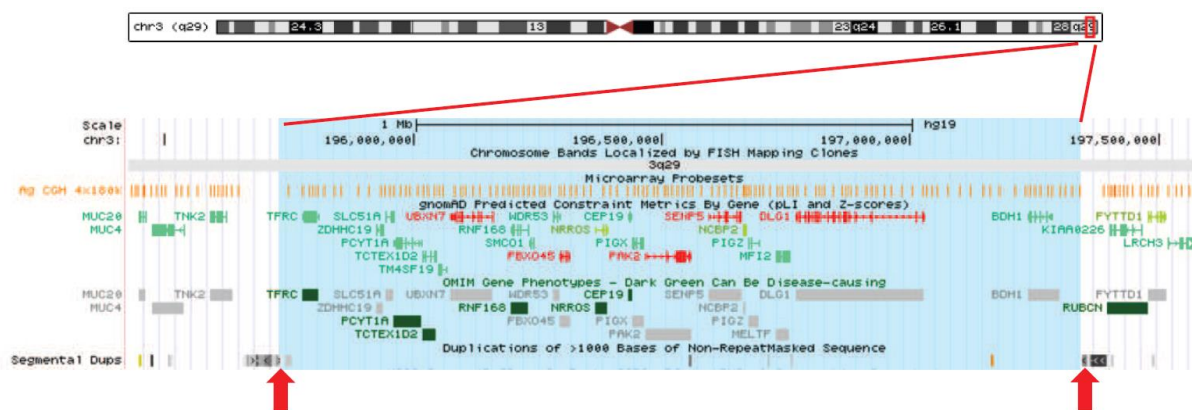


Schéma de la région 3q29 : Idéogramme du chromosome 3 centré sur la région chromosomique correspondant au CNV récurrent 3q29 (bleu clair) encadré par des duplications segmentaires (flèches rouges) selon UCSC (GRCh37/hg19).

B/ Données épidémiologiques

1- Microdélétion 3q29

La prévalence de la microdélétion 3q29 est estimée à 1/30 000 à 40 000 (3/101 655 témoins) dans la population générale islandaise². Dans la population générale caucasienne britannique, (396 725 adultes entre 40 et 69 ans issus de l'UK Biobank), la prévalence de la microdélétion est d'environ 0.002% (n = 9)^{3,4}. Dans la population norvégienne, une étude a montré une prévalence de l'ordre de 0.008% (1/12 252 individus)⁵.

Dans l'étude de Coe et al⁶, les microdélétions de cette région sont plus fréquemment retrouvées chez les patients présentant des troubles neuro-développementaux par rapport aux témoins (11/29 085 versus 0/19 584 ; likelihood ratio = 2.21 to inf ; p = 0.0035).

2- Microduplication 3q29

La prévalence de la microduplication en population générale est variable selon les études, entre 1/8 000 et 1/75 000^{2,4,7-9}. Dans la population générale islandaise, elle est de 1/30 000 à 40 000 (3/101 655 témoins)². Dans la population générale caucasienne britannique, (396 725 adultes entre 40 et 69 ans issus de l'UK Biobank), la prévalence est de l'ordre de 0.001% (n = 5)^{3,4}. En revanche, la microduplication n'a pas été identifiée dans une cohorte de population générale norvégienne (12252 individus testés)⁵.

Dans des études de cohorte de patients avec des troubles neurodéveloppementaux et neuropsychiatriques, la prévalence de la microduplication 3q29 est estimée à environ 1/2000^{7,9-14}. Cependant, dans l'étude de Coe et al.⁶, la microduplication 3q29 n'est pas plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de troubles neurodéveloppementaux par rapport aux témoins, 6/29085 versus 2/19584 ; likelihood ratio = 0.425 to 12.2 ; p = 0.31).

C/ Clinique

1- Microdélétion 3q29

Le syndrome de microdélétion 3q29 a été initialement décrit en 2005 par Willatt et al¹⁵. La microdélétion survient le plus souvent *de novo* mais peut être héritée de parents sains ou pauci-symptomatiques (Genereviews - PMID: 27656750). Depuis, plusieurs études ont permis de préciser les signes cliniques de ce syndrome microdélétionnel^{17-19,43-46}.

- En période néonatale¹⁸:

A la naissance, une hypotonie et une détresse respiratoire transitoire sont parfois notées. Un petit poids de naissance avec une difficulté à la prise de poids associé à des troubles alimentaires sont rapportés et peuvent persister pendant l'enfance.

- Troubles alimentaires⁴¹ :

Les troubles alimentaires sont fréquemment décrits chez les patients porteurs de la délétion, et principalement présents dans l'enfance. Dans une cohorte de 83 patients, il est observé une alimentation sélective (49/83 ; [59%]) ou sans alimentation per os (13/83, [15%]). Une supplémentation par sonde (6/83, [7%]) ou per os (10/83, [12%]) est parfois nécessaire. Les troubles alimentaires peuvent être associés à un retard de croissance pondérale.

- Troubles gastro-intestinaux :

Il est à noter qu'il existe également chez un certain nombre de patients, un reflux gastro-œsophagien (16/41 [40%]¹⁸ ; 16/32 [50%]⁴³), une constipation chronique (9/41 [22%]¹⁸ ; 13/32 [41%]⁴³), une dysphagie et une hernie hiatale¹⁸.

- Troubles neurodéveloppementaux^{16,46} :

Le profil neurodéveloppemental des individus porteurs de la délétion est très variable. Un retard global de développement et/ou des difficultés d'apprentissage sont fréquemment rapportés (70-90%). Un retard de langage est retrouvé chez environ 60% des patients. Une déficience intellectuelle, légère à modérée, est présente dans 30 à 40% des cas.

- Troubles neuropsychiatriques :

Des troubles neuropsychiatriques sont fréquemment rapportés, comprenant principalement des troubles de l'anxiété (30-40%), des troubles du spectre autistique (24-38%), et des troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité^{17,18,44,46}. Il existe un risque plus élevé de troubles psychotiques (schizophrénie)⁴⁶.

- Anomalies dentaires^{17,43} :

Des anomalies dentaires sont rapportées chez 13 patients d'une cohorte de 32 individus⁴³ avec notamment des anomalies de l'émail et des anomalies de nombre et de la taille des dents (caries, fragilité et hypoplasie de l'émail, encombrements dentaires ou à l'inverse présence d'espaces interdentaires, macrodontie, microdontie, agénésie dentaire).

- Anomalies ophtalmologiques :

Des anomalies oculaires à type de strabisme, myopie, astigmatie, microphthalmie, cataracte, ésoptropie, et nystagmus sont fréquemment rapportées (11/19 [58%]¹⁷ ; 19/32 [59%]⁴³)

- Anomalies cardiaques :

Les malformations cardiaques identifiées chez les patients sont variées à type de persistance du canal artériel, communication interventriculaire, sténose et atrésie pulmonaire, hypoplasie du cœur droit et sténose tricuspide (15/32 [47%]⁴³ ; 6/27 [22%]¹⁷).

- Malformations cérébelleuses⁴³ :

Dans la dernière étude de cohorte incluant 32 patients, les auteurs rapportent des anomalies de la fosse postérieure chez 17 individus (sur 24 individus ayant eu une IRM cérébrale), dont des hypoplasies du vermis cérébelleux (8/24), des kystes arachnoïdiens retro-cérébelleux (7/24), des hypoplasies des hémisphères cérébelleux (6/24), et une hypoplasie cérébelleuse globale (1/24).

- Anomalies squelettiques^{17,43} :

Des anomalies squelettiques sont fréquemment décrites (27/32 [84%]), comme des déformations du thorax (asymétrie, pectus carinatum ou excavatum) et des anomalies des orteils (clinodactylie, chevauchement des orteils, hallux valgus), des pieds plats, des doigts longs et fins.

- Dysmorphie faciale^{10,45} :

Une dysmorphie faciale inconstante et peu spécifique est décrite. Elle comprend un faciès allongé et étroit, un front proéminent, une racine et une pointe du nez larges, un philtrum court, des lèvres supérieures fines, un palais ogival et des oreilles basses implantées en rotation postérieure. Une microcéphalie est parfois retrouvée.

- Autres signes¹⁶ :

D'autres signes sont aussi rapportés mais avec une prévalence plus faible, tels que des otites à répétitions, une épilepsie ou une épistaxie.

2- Microduplication 3q29

Le premier cas de microduplication 3q29 a été décrit par Lisi et al.²⁰ en 2008. A ce jour, 29 individus sont décrits dans la littérature^{1,10,20,24-26,47-49}, dont une cohorte de 11 patients publiée en 2020⁴⁹.

Une déficience intellectuelle ou un retard de développement de sévérité variable sont principalement rapportés (92%).

Cependant, les signes cliniques associés sont très hétérogènes entre les patients. Il est décrit :

- Des anomalies ophtalmologiques (37%), malformatives (microphthalmie, colobome, ...), ou oculomotrices (strabisme, nystagmus ...). Elles sont parfois non détaillées ;
- Des anomalies cérébrales ou cérébelleuses (23%) ;
- Des anomalies musculo-squelettiques (26%), comprenant des malformations osseuses ou des atteintes musculaires, avec un patient présentant un tableau de myopathie.
- Des anomalies cardiaques (défects, bicuspidie aortique) (21%) ;
- Une microcéphalie (21%) ;
- Une obésité (19%), dont 5 individus d'une même famille ;
- Des troubles du comportement ou troubles du spectre autistique (17%).

Un patient présente un tableau de régression psychomotrice sévère.

D'autres signes cliniques moins fréquents sont rapportés tels qu'une épilepsie, une surdité de transmission, une fente, une craniosténose, une macrocéphalie et des anomalies des extrémités (syndactylie...).

Les études génétiques parentales ont été peu réalisées (14/29 individus). La microduplication 3q29 est héritée chez 12 des individus rapportés, dont 4 de parents asymptomatiques.

Il est intéressant de souligner que A.G. Coyan et L.M. Dyer rapportent la présence d'un deuxième évènement génétique associé chez 4 patients dans leur cohorte comprenant 11 individus⁴⁹.

Une étude publiée en 2020, compare le phénotype de 31 patients porteurs de la microduplication 3q29 à un groupe contrôle de 64 individus sans la microduplication²⁷. Dans cette étude, les données cliniques sont transmises par les patients eux-mêmes ou par les cliniciens.

L'étude met en évidence un nombre de patients avec des troubles psychiatriques significativement supérieurs à la population contrôle (18/31, 58%), dont des troubles du spectre autistique (12/31, 38,7%) qui étaient peu décrits jusqu'ici.

Un retard global de développement (13/31, 41%) et des difficultés d'apprentissage (22/31, 71%) sont également significativement plus fréquents chez les patients que chez les sujets contrôles. Cependant, la microduplication 3q29 n'est pas plus fréquemment retrouvée dans les grandes cohortes d'individus avec des troubles autistiques ou d'individus avec un retard de développement⁶⁻⁷. Il est à noter qu'il n'y a pas d'augmentation significative du nombre de patients présentant une déficience intellectuelle comparé aux témoins. Cependant, le nombre d'individus dans les 2 groupes (patients / témoins) de cette étude est faible²⁷.

Concernant la première année de vie²⁷, il est rapporté des difficultés alimentaires (17/31, 54,8%), un retard pondéral (13/31, 41,9%), une hypotonie (12/31, 38,7%) et une détresse respiratoire (9/31, 29%). Il existe également parfois une constipation chronique (11/31, 35%) et une épilepsie (8/31, 25%).

D/ Gènes impliqués et/ou candidats

La région minimale critique située entre les deux duplications segmentaires comprend 21 gènes codants. Parmi ces gènes, 19 sont des gènes OMIM dont 6 sont connus pour être impliqués en pathologie humaine (*CEP19*, *NRROS*, *PCYT1A*, *RNF168*, *TCTEX1D2* et *TFRC*). Les gènes *DLG1*, *FBXO45*, *PAK2*, *TM4SF19*, *BDH1* et *NCBP2* sont considérés comme des gènes candidats responsables de ce syndrome²⁸.

Le gène *DLG1* (ou *SAP97*) (MIM* 601014, pLI : 0.99 – o/e = 0.17 (0.1-0.29) – %HI : 5.37) code une protéine de la superfamille des guanylate kinases associées à la membrane. Il est impliqué dans la polarité cellulaire apico-basale, l'adhésion cellulaire et la prolifération cellulaire^{29,30}. Il joue également un rôle dans la réponse immunitaire lymphocytaire³¹. Enfin, *DLG1* jouerait un rôle dans la transduction du signal et la plasticité synaptique en assurant le transport des récepteurs AMPA et NDMA vers la membrane neuronale³². Il est intéressant de noter que les souris *Dgl*^{+/-} ne présentent pas de trouble du comportement contrairement aux souris avec la délétion 3q29, suggérant un modèle oligogénique pour expliquer le phénotype des patients porteurs d'une microdélétion 3q29³³. Par ailleurs, des variants dans le gène *DLG1* ont été identifiés chez des patients présentant des fentes labiales et/ou palatines non syndromiques^{34,35}.

Le gène *FBXO45* (MIM* 609112, pLI : 0.97 – o/e = 0 (0-0.27) – %HI : 19.94) code une protéine fortement exprimée au niveau cérébral. Avec *SKP1* et *CUL1*, la protéine *FBXO45* forme un complexe ubiquitine ligase SCF (*SKIP1-CUL1-F box*) via son domaine F box. Cette protéine joue un rôle dans le processus de lamination corticale, la croissance axonale et la connectivité synaptique. Le gène *FBXO45* participe également à la migration cellulaire via son interaction avec les N-Cadhérines³⁶.

Le gène *PAK2* (MIM* 605022, pLI : 0.97 – o/e = 0.14 (0.07-0.32) – %HI : 16.97) code une sérine/thréonine kinase activée par les GTPases (Rho guanosine triphosphatases) *RAC1* et *CDC2*. Il est fortement exprimé au cours du développement cérébral fœtal. La protéine p21-activated kinase 2 (*PAK2*)

joue un rôle essentiel dans l'organisation du cytosquelette mais aussi dans l'hématopoïèse, la croissance endothéliale, le transport du glucose³⁷ et la division cellulaire³⁸. Elle interviendrait également dans l'apoptose via les caspases. Chez les souris *Pak2*^{+/-}, l'haploinsuffisance du gène entraîne une désorganisation synaptique et un comportement de type autistique. Par ailleurs, des variants dans le gène *PAK2* ont été identifiés chez des patients présentant des troubles du spectre autistique³⁹.

Le gène *TM4SF19* (MIM# 617405, pLI : 0.00 – o/e = 0.89 (0.54-1.54) – %HI : 69.20) code une protéine intervenant dans la prolifération, la mobilité et l'adhésion cellulaire via des interactions avec les intégrines. Il est fortement exprimé au niveau du système nerveux central.

Le gène *BDHI* (MIM* 603063, pLI : 0.00 – o/e = 0.86 (0.55-1.39) – %HI : 46.46) code une enzyme mitochondriale nécessitant la phosphatidylcholine qui agit comme un activateur allostérique de l'activité enzymatique. Ce gène est fortement exprimé dans le cortex frontal des souris au cours du développement⁴⁰. Des études d'association ont permis d'identifier des variants associés à la maladie d'Alzheimer^{41,42}.

Le gène *NCBP2* (MIM* 605133, pLI : 0.40 – o/e = 0.21 (0.09-0.68) – %HI : 18.15) code une sous-unité du CBC (nuclear cap-binding complex) et joue un rôle dans la régulation post-transcriptionnelle (transport des ARNm, épissages alternatifs, nonsense-mediated mRNA decay)²⁸.

E/ Conclusion et résumé analytique :

1- La microdélétion 3q29 :

La microdélétion 3q29 correspond à un CNV récurrent, d'une taille de 1.6 Mb, médié par un mécanisme de recombinaison homologue non-allélique impliquant des duplications segmentaires. Cette région inclut 21 gènes codants, dont 19 OMIM et 6 OMIM morbides. Parmi ces gènes, *DLG1*, *FBXO45*, *PAK2*, *TM4SF19*, *BDHI* et *NCBP2* sont considérés comme les gènes candidats responsables de ce syndrome. Le phénotype associé à la microdélétion 3q29 comprend le plus souvent des troubles de l'alimentation à la naissance qui peuvent persister dans l'enfance, associé à un petit poids, un retard du développement et/ou une déficience intellectuelle ou des difficultés d'apprentissages, et des troubles neuropsychiatriques (troubles du spectre autistique, troubles anxieux). Les patients peuvent également présenter des troubles gastro-intestinaux et des anomalies cardiaques, dentaires, ophtalmologiques, squelettiques et cérébelleuses, et une dysmorphie faciale peu spécifique.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un facteur de susceptibilité aux troubles du neuro-développement avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable (MIM #609425, GeneReviews - PMID: 27656750, ClinGen ISCA-37443).

Une étude de la ségrégation parentale de la délétion doit être réalisée. Une consultation de conseil génétique est recommandée.

2- La microduplication3q29

La microduplication 3q29 correspond à CNV récurrent, d'une taille de 1.6 Mb, médié par un mécanisme de recombinaison homologue non-allélique impliquant des duplications segmentaires. Cette région

inclut 21 gènes codants dont 19 OMIM et 6 OMIM morbides. Parmi ces gènes, *DLG1*, *FBXO45*, *PAK2*, *TM4SF19*, *BDHI* et *NCBP2* sont considérés comme des gènes candidats responsables des troubles neurodéveloppementaux (cf fiche sur la délétion 3q29).

Cependant, le phénotype associé est peu spécifique et encore mal décrit. Peu de patients ont été rapportés dans la littérature, et avec des présentations cliniques très variables.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un variant de signification incertaine (MIM #611936).

délétion 3q29	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
duplication 3q29	Classe 3	VOUS

F/ Références

1. Tassano, E. *et al.* 3q29 microduplication syndrome: Description of two new cases and delineation of the minimal critical region. *Eur J Med Genet* **61**, 428–433 (2018).
2. Stefansson, H. *et al.* CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature* **505**, 361–366 (2014).
3. Crawford, K. *et al.* Medical consequences of pathogenic CNVs in adults: analysis of the UK Biobank. *J. Med. Genet.* **56**, 131–138 (2019).
4. Owen, D. *et al.* Effects of pathogenic CNVs on physical traits in participants of the UK Biobank. *BMC Genomics* **19**, 867 (2018).
5. Smajlagić, D. *et al.* Population prevalence and inheritance pattern of recurrent CNVs associated with neurodevelopmental disorders in 12,252 newborns and their parents. *Eur. J. Hum. Genet.* (2020) doi:10.1038/s41431-020-00707-7.
6. Coe, B. P. *et al.* Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat. Genet.* **46**, 1063–1071 (2014).
7. Kaminsky, E. B. *et al.* An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities: *Genetics in Medicine* **13**, 777–784 (2011).
8. Männik, K. *et al.* Copy number variations and cognitive phenotypes in unselected populations. *JAMA* **313**, 2044–2054 (2015).
9. Moreno-De-Luca, D. *et al.* Using large clinical data sets to infer pathogenicity for rare copy number variants in autism cohorts. *Mol. Psychiatry* **18**, 1090–1095 (2013).
10. Ballif, B. C. *et al.* Expanding the clinical phenotype of the 3q29 microdeletion syndrome and characterization of the reciprocal microduplication. *Mol Cytogenet* **1**, 8 (2008).
11. Cooper, G. M. *et al.* A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat. Genet.* **43**, 838–846 (2011).
12. Dittwald, P. *et al.* NAHR-mediated copy-number variants in a clinical population: mechanistic insights into both genomic disorders and Mendelizing traits. *Genome Res.* **23**, 1395–1409 (2013).
13. Kushima, I. *et al.* Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep* **24**, 2838–2856 (2018).
14. Sanders, S. J. *et al.* A framework for the investigation of rare genetic disorders in neuropsychiatry. *Nat. Med.* **25**, 1477–1487 (2019).

15. Willatt, L. *et al.* 3q29 microdeletion syndrome: clinical and molecular characterization of a new syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **77**, 154–160 (2005).
16. Mulle, J. G., Gambello, M. J., Cook, E. H., Rutkowski, T. P. & Glassford, M. 3q29 Recurrent Deletion. in *GeneReviews®* (eds. Adam, M. P. *et al.*) (University of Washington, Seattle, 1993).
17. Cox, D. M. & Butler, M. G. A clinical case report and literature review of the 3q29 microdeletion syndrome. *Clin. Dysmorphol.* **24**, 89–94 (2015).
18. Glassford, M. R., Rosenfeld, J. A., Freedman, A. A., Zwick, M. E. & Mulle, J. G. Novel features of 3q29 deletion syndrome: Results from the 3q29 registry. *Am J Med Genet A* **170**, 999–1006 (2016).
19. Pollak, R. M. *et al.* Neuropsychiatric phenotypes and a distinct constellation of ASD features in 3q29 deletion syndrome: results from the 3q29 registry. *Molecular Autism* **10**, 1–15 (2019).
20. Lisi, E. C. *et al.* 3q29 interstitial microduplication: a new syndrome in a three-generation family. *Am J Med Genet A* **146A**, 601–609 (2008).
21. Lawrence, M. B., Arreola, A., Cools, M., Elton, S. & Wood, K. S. 3q29 Chromosomal duplication in a neonate with associated myelomeningocele and midline cranial defects. *Clin. Dysmorphol.* **26**, 221–223 (2017).
22. Vitale, A. *et al.* 3q29 microduplication in a small family with complex metabolic phenotype from Southern Italy. *Clin. Chem. Lab. Med.* **56**, e167–e170 (2018).
23. Reis, F., Pereira, C., Laureano, M. & Cartaxo, T. An Unusual Psychiatric Presentation of the 3q29 Microduplication Syndrome. *Cureus* **12**, e7203 (2020).
24. Fernández-Jaén, A. *et al.* Cerebral palsy, epilepsy, and severe intellectual disability in a patient with 3q29 microduplication syndrome. *Am J Med Genet A* **164A**, 2043–2047 (2014).
25. Goobie, S. *et al.* Molecular and clinical characterization of de novo and familial cases with microduplication 3q29: guidelines for copy number variation case reporting. *Cytogenet Genome Res* **123**, 65–78 (2008).
26. Streat, I., Riza, A.-L., Sosoi, S., Burada, F. & Ioana, M. Phenotype Heterogeneity in 3q29 Microduplication Syndrome. *Curr Health Sci J* **46**, 193–197 (2020).
27. Pollak, R. M. *et al.* New phenotypes associated with 3q29 duplication syndrome: Results from the 3q29 registry. *Am. J. Med. Genet. A* **182**, 1152–1166 (2020).
28. Singh, M. D. *et al.* NCBP2 modulates neurodevelopmental defects of the 3q29 deletion in *Drosophila* and *Xenopus laevis* models. *PLOS Genetics* **16**, e1008590 (2020).
29. Yamanaka, T. & Ohno, S. Role of Lgl/Dlg/Scribble in the regulation of epithelial junction, polarity and growth. *Front Biosci* **13**, 6693–6707 (2008).
30. Woods, D. F., Hough, C., Peel, D., Callaini, G. & Bryant, P. J. Dlg protein is required for junction structure, cell polarity, and proliferation control in *Drosophila* epithelia. *J Cell Biol* **134**, 1469–1482 (1996).
31. Dong, X. *et al.* Dlg1 Maintains Dendritic Cell Function by Securing Voltage-Gated K⁺ Channel Integrity. *J Immunol* **202**, 3187–3197 (2019).
32. Kim, E. & Sheng, M. PDZ domain proteins of synapses. *Nat Rev Neurosci* **5**, 771–781 (2004).
33. Tp, R. *et al.* Behavioral changes and growth deficits in a CRISPR engineered mouse model of the schizophrenia-associated 3q29 deletion. *Molecular psychiatry* <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30976085/> (2019) doi:10.1038/s41380-019-0413-5.
34. Mostowska, A. *et al.* Common variants in DLG1 locus are associated with non-syndromic cleft lip with or without cleft palate. *Clin Genet* **93**, 784–793 (2018).
35. Demeer, B. *et al.* Likely Pathogenic Variants in One Third of Non-Syndromic Discontinuous Cleft Lip and Palate Patients. *Genes (Basel)* **10**, (2019).
36. Na, Y. *et al.* Fbxo45 Binds SPRY Motifs in the Extracellular Domain of N-Cadherin and Regulates Neuron Migration during Brain Development. *Mol. Cell. Biol.* **40**, (2020).
37. Møller, L. L. V. *et al.* The p21-activated kinase 2 (PAK2), but not PAK1, regulates contraction-stimulated skeletal muscle glucose transport. *Physiol Rep* **8**, e14460 (2020).
38. Zhang, Z.-H., Liu, X.-L., Zhu, Y.-Y., Huang, H. & Xu, X.-H. Revealing PAK2's Function in the Cell Division through MKLP1's Interactome. *Biomed Res Int*, 8854245 (2020).
39. Wang, Y. *et al.* PAK2 Haploinsufficiency Results in Synaptic Cytoskeleton Impairment and Autism-Related Behavior. *Cell Rep* **24**, 2029–2041 (2018).

40. Semeralul, M. O. et al. Microarray analysis of the developing cortex. *J Neurobiol* **66**, 1646–1658 (2006).
41. Shi, H. et al. Genetic variants influencing human aging from late-onset Alzheimer's disease (LOAD) genome-wide association studies (GWAS). *Neurobiol Aging* **33**, 1849.e5–18 (2012).
42. Lee, E. et al. Single-nucleotide polymorphisms are associated with cognitive decline at Alzheimer's disease conversion within mild cognitive impairment patients. *Alzheimers Dement (Amst)* **8**, 86–95 (2017).
43. Russo Sanchez R., et al. Deep phenotyping in 3q29 deletion syndrome: recommendations for clinical care. *Genetics in medicine* **23**:872-880 (2021).
44. Wawrzonek A. J. et al. Symptoms of pediatric feeding disorders among individuals with 3q29 deletion syndrome: a case-control study, *journal of developmental & behavioral pediatrics*, **43**:e170-e178 (2022).
45. Mak B. C. et al. Craniofacial features of 3q29 deletion syndrome: Application of next-generation technology. *Am J Med Genet* **185A**:2094-2101 (2021).
46. Klaiman et al. A distinct cognitive profile in individuals with 3q29 deletion syndrome, *Journal of Intellectual Disability Research*, (2022).
47. Schilter K. F. et al. Whole-genome copy number variation analysis in anophthalmia and microphthalmia. *Clin Genet.* **84**:473-81 (2013).
48. Quintela I. et al. [Molecular characterisation and phenotypic description of two patients with reciprocal chromosomal aberrations in the region of the 3q29 microdeletion/microduplication syndromes]. *Rev Neurol.* **61**:255-60 (2015)
49. Cohan A. et al. 3q29 microduplication syndrome: Clinical and molecular description of eleven new cases. *Eur J Med Genet.* **63**:104083 (2020).

➤ CNVs en 10q11.21q11.23

E Pisan & V Malan, 2022

A/ Architecture de la région

La région 10q11.21q11.23 est riche en duplications segmentaires (LCR2A, 2B, 2C, 2D, 2E et 2F)⁴, ce qui favorise les réarrangements chromosomiques par recombinaison homologue non allélique (*NAHR*, *Non Allelic Homologous Recombination*).

Les remaniements chromosomiques de cette région sont de taille variable selon les duplications segmentaires impliquées, de 1,9 à 10,9 Mb pour les délétions, et de 0,3 à 12 Mb pour les duplications¹.

Une région minimale critique d'une taille de 1.5 Mb a été identifiée entre les LCR 10q11.2C et 10q11.2D (position génomique entre 49.2 et 50.6 Mb, NCBI36/hg18)¹. Elle comprend 11 gènes RefSeq (*MAPK8*, *ARHGAP22*, *WDFY4*, *LRRC18*, *FAM170B*, *DRGX*, *ERCC6*, *PGBD3*, *SLC18A3*, *CHAT* et *OGDHL*) dont 9 OMIM et 3 OMIM morbides.

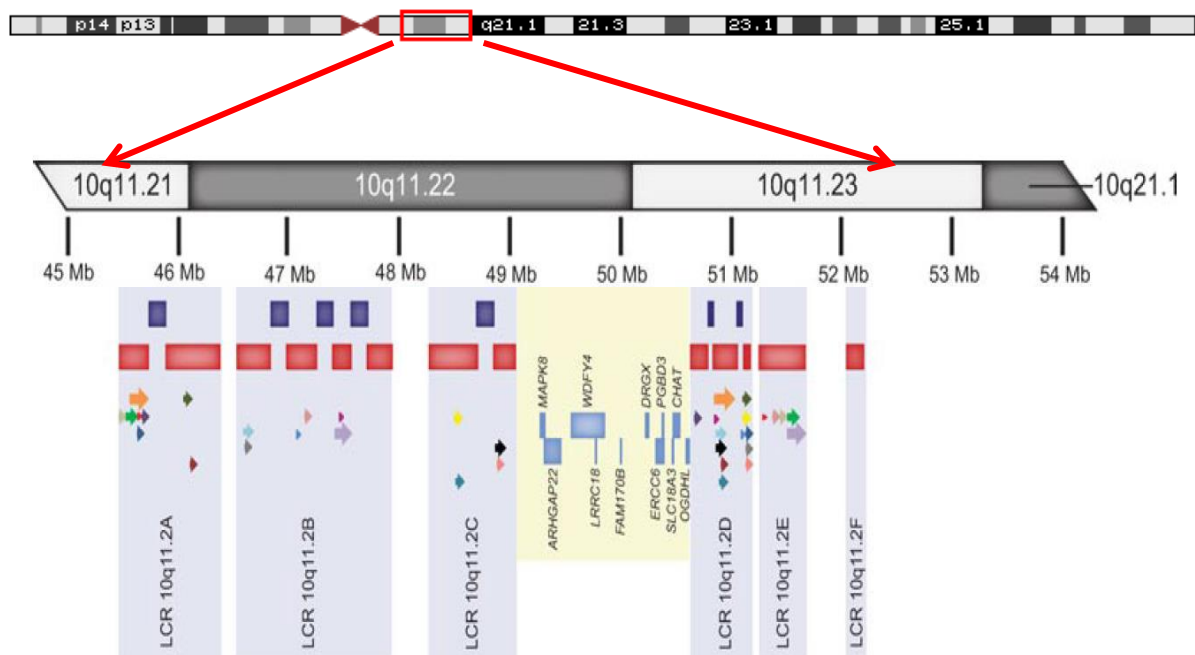


Schéma de la région 10q11.2 : présence de 6 duplications segmentaires (LCR2A, 2B, 2C, 2D, 2E et 2F) (rectangles gris clair). La région minimale critique, entre les LCR2C et 2D, est représentée par un rectangle jaune. Les 11 gènes contenus dans la région minimale critique sont représentés par les rectangles bleu clair.

Adapté de l'article de Stankiewicz et al, 2012

B/ Données épidémiologiques

Dans l'étude de Stankiewicz et al., la prévalence des délétions 10q11.21q11.23 impliquant la région minimale critique est de 21/58,175 (0.036%) chez les patients présentant des troubles du neurodéveloppement. Ce CNV n'a pas été retrouvé chez les individus témoins (0/9,183)¹.

La prévalence des duplications 10q11.21q11.23 impliquant la région minimale critique est de 12/58,175 (0.021%) chez les patients présentant des troubles du neurodéveloppement. Ce CNV n'a pas été recherché chez des individus témoins¹. D'après l'étude de Coe et al⁸, les duplications de cette région sont plus fréquemment retrouvées chez les patients que chez les témoins (p-value significative).

C/ Clinique**2- Délétions 10q11.21q11.23**

Le phénotype associé à cette délétion est très variable et comprend habituellement des troubles du neurodéveloppement à type de déficience intellectuelle et/ou retard de développement, hypotonie (32%, 6/19), troubles du spectre autistique (27%, 4/45), épilepsie (21%, 4/19) et trouble de déficit de l'attention-hyperactivité (16%, 3/19)^{1,2,4,5,6}. Concernant les troubles neurologiques, on retrouve parfois une ataxie ou un trouble de la coordination chez 16% (3/19) des patients, ainsi qu'un nystagmus et un ptosis chez 11% (2/19) d'entre eux. Les patients porteurs peuvent également présenter une microcéphalie (19%, 3/16) et des malformations cérébrales à type d'anomalies du corps calleux (18%, 2/11).

Par ailleurs, il est parfois observé chez les patients une fente palatine ou un palais ogival (26%, 5/19), des malformations cardiaques (11%, 2/19), un micrognathisme (16%, 3/19) et une microphthalmie (11%, 2/19). Certains présentent des anomalies squelettiques à type de scoliose (11%, 2/19) ou d'hallux courts (11%, 2/19).

Un retard de croissance est fréquemment retrouvé (42%, 8/19).

Les signes digestifs sont fréquents avec notamment une constipation chronique dans 37% (7/19) des cas, un reflux gastro-œsophagien dans 32% (6/19) des cas et une dysphagie dans 11% (2/19) des cas.

Une apnée du sommeil est observée chez 26% (5/19) des patients.

Certains patients porteurs peuvent présenter un eczéma sévère (16%, 3/19).

Enfin, un reflux vésico-urétéral est retrouvé dans 16% (3/19) des cas.

Cette délétion est fréquemment héritée d'un parent sain.

5- Duplications 10q11.21q11.23

Le phénotype associé à cette duplication est très variable et comprend habituellement^{1,2} une déficience intellectuelle et/ou un retard de développement. Par ailleurs, les patients peuvent présenter d'autres formes de troubles du neurodéveloppement à type de troubles du spectre autistique, d'épilepsie ou de schizophrénie.

Cette duplication est fréquemment héritée d'un parent sain.

D/ Gènes impliqués et/ou candidats

La région minimale critique 1, située entre les LCR 10q11.2C et 10q11.2D, comprend 11 gènes : *MAPK8*, *ARHGAP22*, *WDFY4*, *LRRC18*, *FAM170B*, *DRGX*, *ERCC6*, *PGBD3*, *SLC18A3*, *CHAT* et

OGDHL. Parmi ces gènes, 9 sont des gènes OMIM dont 3 sont connus pour être impliqués en pathologie humaine (*ERCC6*, *SLC18A3*, *CHAT*). Les gènes *SLC18A3* et *CHAT* sont considérés comme les gènes candidats responsables de ce syndrome.

CHAT (MIM# 118490, pLI = 0,00 - o/e = 0,62 (0,44 – 0,88) - %HI = 10,00) code une protéine qui catalyse la synthèse de l'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques. *CHAT* est impliqué dans la myasthénie congénitale avec apnée épisodique (MIM# 254210, pathologie autosomique récessive).

SLC18A3 (MIM# 600336, pLI = 0,45- o/e = 0,2 (0,08 – 0,64) - %HI = 40,40) est impliqué dans le transport synaptique de l'acétylcholine. *SLC18A3* est situé dans le premier intron du gène *CHAT*.

E/ Conclusion et résumé analytique

1- Délétions 10q11.21q11.23

La délétion 10q11.21q11.23 correspond à CNV récurrent médié par un mécanisme de recombinaison homologue non allélique. Les délétions sont de taille variable mais elles comprennent toutes la région minimale critique d'une taille de 1.5 Mb située entre les LCR 10q11.2C et 10q11.2D. Cette région inclut 11 gènes RefSeq dont 9 OMIM et 3 OMIM morbides. Parmi ces gènes, *SLC18A3* et *CHAT* sont considérés comme les gènes candidats responsables de ce syndrome. Le phénotype associé comprend le plus souvent un retard du développement et/ou une déficience intellectuelle, un trouble du spectre autistique, une hypotonie et un retard de croissance.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un facteur de susceptibilité aux troubles du neurodéveloppement avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable.

Une étude de la ségrégation parentale de la délétion doit être réalisée.

Une consultation de conseil génétique est recommandée.

2- Duplications 10q11.21q11.23

La duplication 10q11.21q11.23 correspond à un CNV récurrent médié par un mécanisme de recombinaison homologue non allélique. Les duplications sont de taille variable mais elles comprennent toutes la région minimale critique d'une taille de 1.5 Mb située entre les LCR 10q11.2C et 10q11.2D. Cette région inclut 11 gènes RefSeq dont 9 OMIM et 3 OMIM morbides. Parmi ces gènes, *SLC18A3* et *CHAT* sont considérés comme les gènes candidats pouvant expliquer le phénotype associé, qui reste très variable mais comprend habituellement une déficience intellectuelle, des troubles du spectre autistique, une schizophrénie et une épilepsie.

Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est encore considéré comme un variant de signification incertaine.

Délétion 10q11.21q11.23	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
Duplication 10q11.21q11.23	Classe 3	VOUS

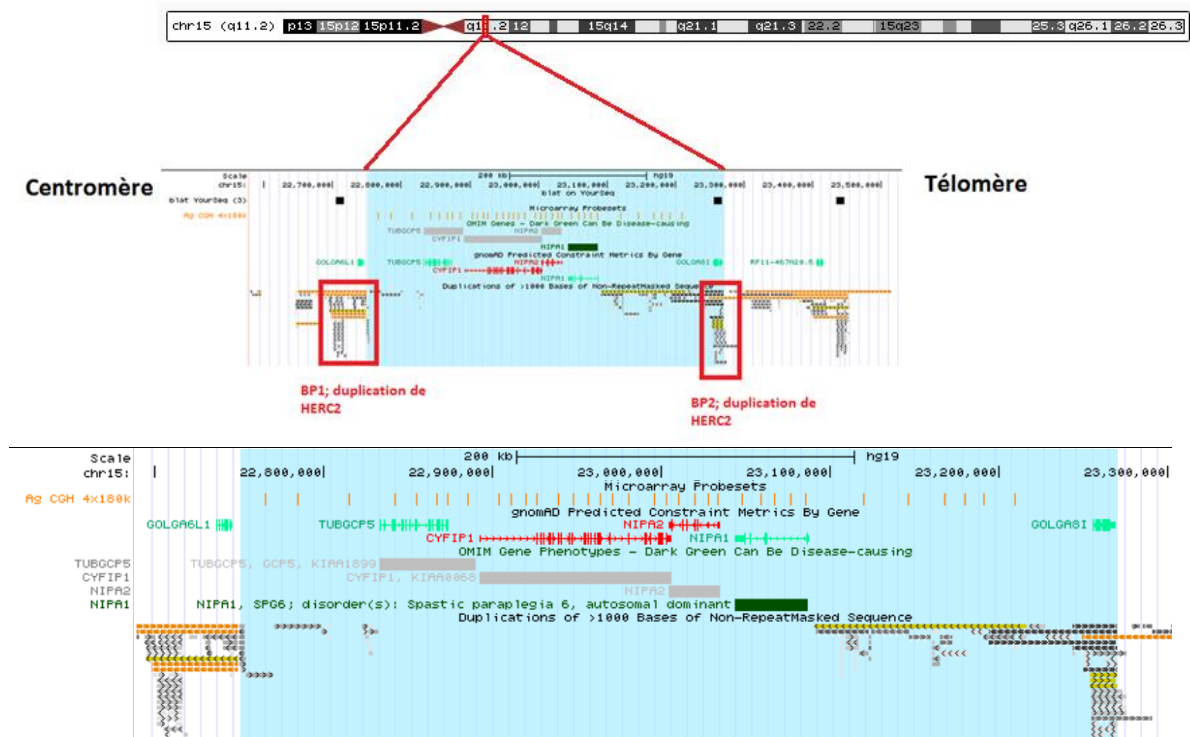
F/ Références

1. Stankiewicz, P. et al. Recurrent deletions and reciprocal duplications of 10q11.21q11.23 including CHAT and SLC18A3 are likely mediated by complex low-copy repeats. *Hum. Mutat.* **33**, 165-179 (2012)
2. Manolagos, E. et al. Proximal 10q duplication in a child with severe central hypotonia characterized by array-comparative genomic hybridization: A case report and review of the literature. *Exp. The. Med.* **7**, 953-957 (2014)
3. Deloukas, P. et al. The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 10. *Nature.* **429**, 375-381 (2004)
4. Bisgaard, AM. et al. Transmitted cytogenetic abnormalities in patients with mental retardation: pathogenic or normal variants?. *Eur. J. Med. Genet.* **50**, 243-255 (2007)
5. Chen, CP. et al. Prenatal diagnosis of a 4.9-Mb deletion of 10q11.21 --> q11.23 by array comparative genomic hybridization. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* **49**, 117-119 (2010)
6. Chen, CP. et al. Prenatal diagnosis of an interstitial deletion of 10q (10q11.21 → q21.1): array comparative genomic hybridization characterization and literature review. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* **51**, 672-676 (2012)
7. Coe, BP. et al. Neurodevelopmental disease genes implicated by de novo mutation and copy number variation morbidity. *Nat. Genet.* **51**, 106-116 (2019)
8. Coe, BP. et al. Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat. Genet.* **46**, 1063–1071 (2014)

➤ CNVs en 15q11.2 (BP1/BP2)

R Mathevet & P Kuentz, 2022

A/ Architecture de la région



- 4 gènes codants (*TUBGCP5*, *CYFIP1*, *NIPAD*, *NIPAI*) bornés par 2 duplications segmentaires, BP1 et BP2
- Délétion et duplication récurrentes (NAHR) de 443 kb (Plateforme Agilent 4x180k)

B/ Données épidémiologiques

- La microdélétion 15q11.2 BP1/BP2 compterait parmi les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment rencontrées dans les troubles du neurodéveloppement¹ ; du fait de sa faible pénétrance et de son expressivité variable, les patients présentant ce microremaniement peuvent être pauci symptomatiques et non explorés ; ce dernier est donc sous diagnostiqué en pratique, amoindrissant ainsi sa prévalence estimée.

- Le prévalence est de l'ordre de 0,57 à 1,27 % chez des patients adressés pour ACPA aux USA ². Dans une cohorte Américaine de 51 462 patients référés à un centre de génétique, la délétion a été identifiée chez 262 patients (la duplication chez 215) ³.
- La pénétrance, calculée à partir de 200 patients répartis dans les 5 grandes catégories cliniques décrites par la suite, est estimée à 10,4 % ⁴.

C/ Clinique

- Microdélétion – A ce jour, à défaut d'un phénotype typique, on distingue classiquement 5 grandes présentations cliniques non exclusives ^{2,4}, Genereviews - PMID: 27308687) (entre parenthèses la prévalence de la présentation selon la revue de Cox et Butler 2015)
 - Retards (développementaux 73 % ; langage 67 %)
 - Dysmorphies (oreilles 46 %, palais 46 %)
 - Cognition (écriture 60 %, lecture 57 %, mémoire 60 %, QI verbal < 75 : 50 %)
 - Comportement (55 %)
 - Imagerie cérébrale anormale (43 %)

D'autres symptômes peuvent être rencontrés dans une moindre mesure (épilepsie, autisme, ADHD, schizophrénie, retard moteur, malformation cardiaque) ; cette distinction nosologique historique présentée est figurative mais caduque ; les symptômes aujourd'hui étant très largement dominés par les troubles cognitifs et comportementaux discrets.

Ainsi, pour Jønch, l'impact neurocognitif de la délétion est évalué à une perte de 4,3 points de QI (0,28 Zscore) ⁵, il retrouve également une sur-représentation de déficit intellectuel (OR 1,7 [1,41-2,15]), de schizophrénie (OR 1,5 [1,27-1,86]) et d'épilepsie (OR 3,1 [2,08-4,59]) (sans augmentation significative du risque de malformation cardiaque ni d'autisme) ; on retrouve aussi une augmentation du risque de malformation cardiaque (définition très large) (OR 1,73 [1,08-2,75]) et de troubles neuropsychiatriques (OR 1,84 [1,24-2,75]) pour Williams ⁶ ; à noter aussi les performances intellectuelles des patients de sa cohorte ; 22,8 % porteurs de la délétion ont un diplôme universitaire contre 32,8 % des contrôles (OR 0,57) ainsi que des écarts significatifs mais faibles aux tests d'intelligences (fluide et cristallisée).

- Microduplication : les symptômes observés (équivalents à ceux de la microdélétion) jusqu'alors seraient le fruit de biais ⁵, bien qu'elle ait un impact neurofonctionnel prouvé par l'imagerie cérébrale en tenseur de diffusion ⁷.

D/ Gènes impliqués et/ou candidats

La région 15q bornée par BP1 BP2 contient 4 gènes codants dont 1 OMIM Morbid et 2 possédants des contraintes métriques prédisant une sensibilité à la perte de fonction. Du centromère au télomère on rencontre :

- TUBGCP5 : rôle dans l'organisation des microtubules ; pLI : 0,00 – o/e = 0,5 – %HI : 51,81
- CYFIP1 : gène candidat, régulation de la dynamique du cytosquelette et de la traduction, interaction avec FMRP, joue un rôle dans le développement des structures axonales ; pLI : 0,97 – o/e = 0,19 – %HI : 23,29
- NIPA2 : variants hétérozygotes associés à l'épilepsie absence chez les Chinois Han (résultats discutés) ; transporteur intracellulaire de magnésium* ; pLI : 0,92 – o/e = 0,08 – %HI : 33,48

- *NIPA1* : variants hétérozygotes ponctuels associés à la paraplégie spastique de type 6 (MIM #600363); inhibiteur de la voie BMP ; transporteur intracellulaire de magnésium* ; pLI : 0,01 – o/e = 0,49 – %HI : 21,99

* : essai d'une substitution thérapeutique par Mg²⁺ ; idée : diminution du magnésium intra cellulaire baisse le seuil trigger des récepteur NMDA lui-même affectant le seuil critique individuel => hypomagnésémie est pro convulsivante => supplémentation (+ effet stabilisateur de membrane des cations divalents) ⁸ ; sans encore de retour sur l'efficacité pratique de la supplémentation ⁹

E/ Conclusion et résumé analytique

Résumé :

Présence d'une perte interstitielle hétérozygote en 15q11.2, d'une taille minimale de 443 kb, contenant 4 gènes codants, confirmée par qPCR. En l'état actuel des connaissances, cette microdéletion récurrente, qui contient notamment les gènes *NIPA1* et *NIPA2* (points de cassure BP1-BP2), est considérée comme facteur de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux (pathogène avec pénétrance et expressivité variables) (MIM #615656, GeneReviews - PMID: 27308687, ClinGen ISCA-37448). Elle peut contribuer au phénotype. Il est recommandé de déterminer la ségrégation parentale du remaniement identifié. Pour ce faire, un prélèvement sanguin des parents (tube EDTA) est nécessaire. Une consultation de conseil génétique est recommandée.

délétion 15q11.2 BP1/BP2	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
duplication 15q11.2 BP1/BP2	Classe 1	CNV bénin

F/ Références

1. Rafi, S. K. & Butler, M. G. The 15q11.2 BP1-BP2 Microdeletion (Burnside-Butler) Syndrome: In Silico Analyses of the Four Coding Genes Reveal Functional Associations with Neurodevelopmental Phenotypes. *Int J Mol Sci* 21, (2020).
2. Cox, D. M. & Butler, M. G. The 15q11.2 BP1–BP2 Microdeletion Syndrome: A Review. *International Journal of Molecular Sciences* 16, 4068–4082 (2015).
3. Mohan, K. N. *et al.* Phenotypic association of 15q11.2 CNVs of the region of breakpoints 1-2 (BP1-BP2) in a large cohort of samples referred for genetic diagnosis. *J. Hum. Genet.* 64, 253–255 (2019).
4. Rosenfeld, J. A., Coe, B. P., Eichler, E. E., Cuckle, H. & Shaffer, L. G. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet. Med.* 15, 478–481 (2013).
5. Jønch, A. E. *et al.* Estimating the effect size of the 15Q11.2 BP1-BP2 deletion and its contribution to neurodevelopmental symptoms: recommendations for practice. *J. Med. Genet.* 56, 701–710 (2019).
6. Williams, S. G. *et al.* Association of congenital cardiovascular malformation and neuropsychiatric phenotypes with 15q11.2 (BP1-BP2) deletion in the UK Biobank. *Eur. J. Hum. Genet.* (2020) doi:10.1038/s41431-020-0626-8.
7. Silva, A. I. *et al.* Reciprocal White Matter Changes Associated With Copy Number Variation at 15q11.2 BP1-BP2: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Biol. Psychiatry* 85, 563–572 (2019).
8. Butler, M. G. Magnesium Supplement and the 15q11.2 BP1–BP2 Microdeletion (Burnside–

- Butler) Syndrome: A Potential Treatment? *International Journal of Molecular Sciences* 20, 2914 (2019).
9. Farrell, M. *et al.* Treatment-resistant psychotic symptoms and the 15q11.2 BP1-BP2 (Burnside-Butler) deletion syndrome: case report and review of the literature. *Transl Psychiatry* 10, 42 (2020).

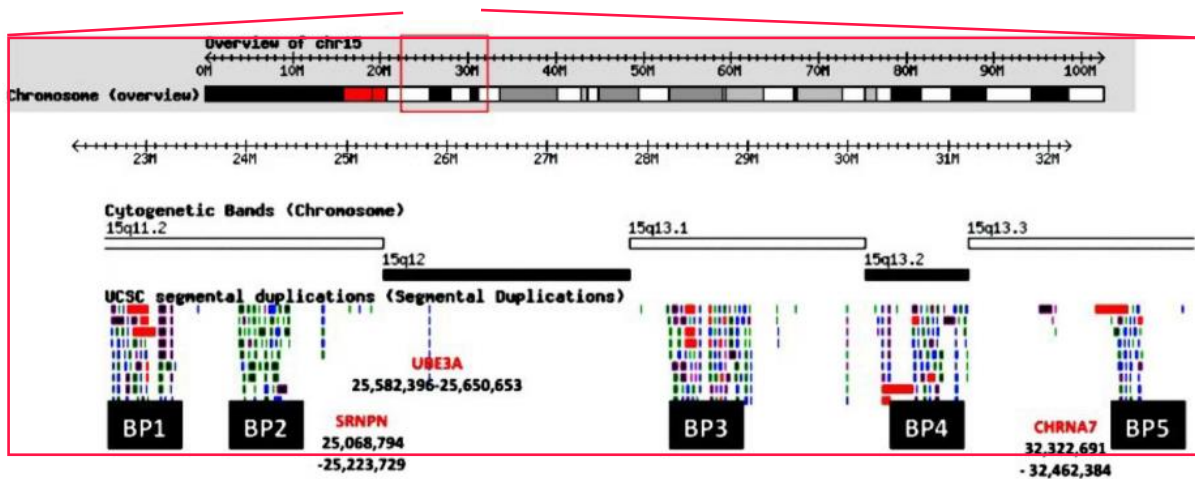
➤ CNVs en 15q13.3 (BP4/BP5)

G Delplancq & S Romana, 2022

A/ Architecture de la région

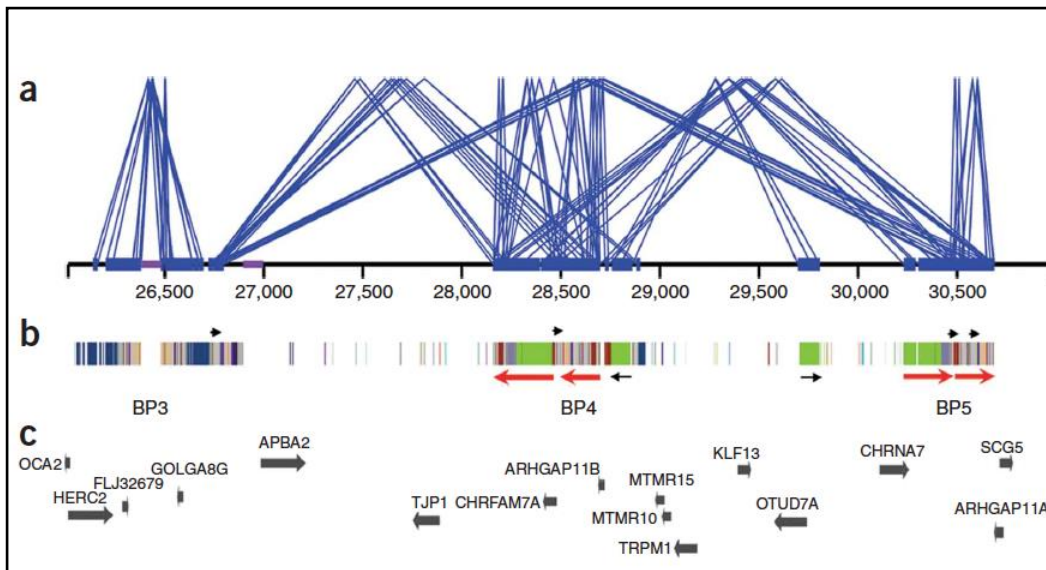
3- *Organisation structurelle*

1. Présentation globale de la région 15q11.2q13.3 d'après DGV



Légende : Idéogramme du chromosome 15 avec zoom sur la région 15q11.2q13.3 contenant les duplications segmentaires BP1, BP2, BP3, BP4 et BP5.

2. Structure de la région BP4 — BP5 (1,5 Mb) d'après Sharp A.J. et al. (2008)¹

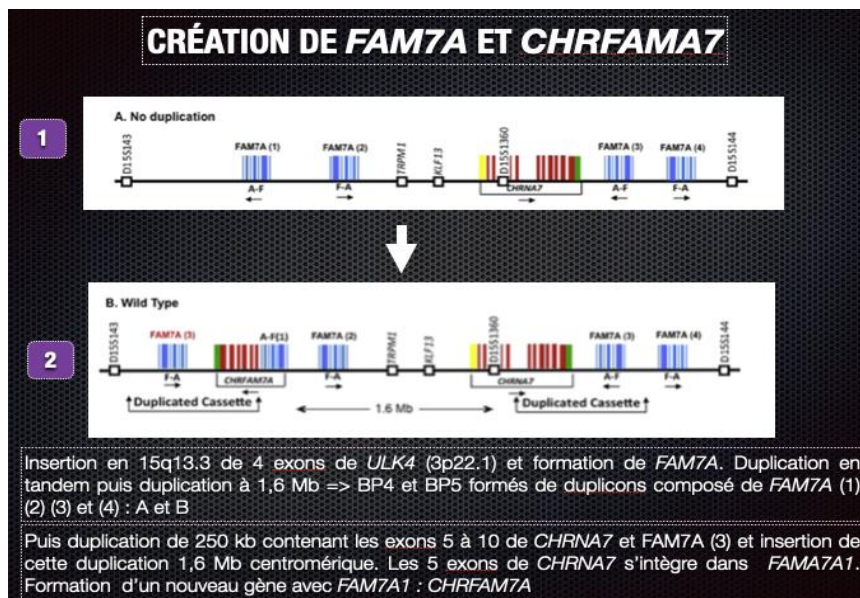


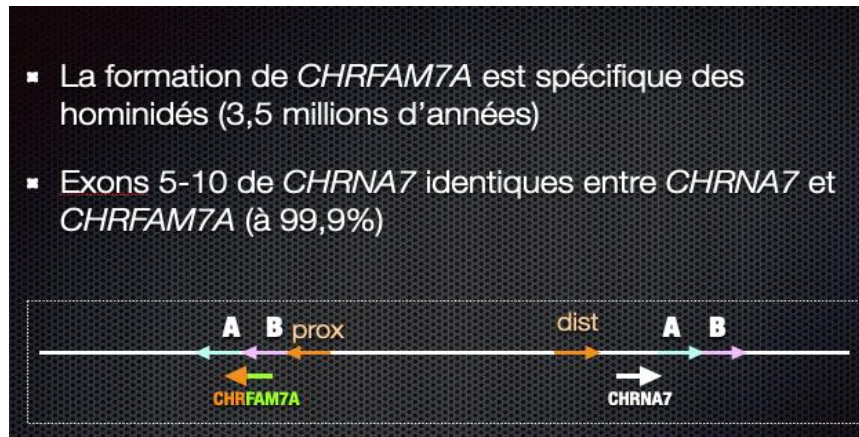
La région 15q13.3 (BP4-BP5) comprend 7 gènes codant pour des protéines : *ARHGAP11B*, *CHRNA7*, *FAN1*, *KLF13*, *MTMR10*, *OTUD7A* et *TRPM1*. Dans OMIM, seuls *FAN1* et *TRPM1* sont étiquetés morbides ; il existe 5 pseudogènes et un microARN (mir211).

Notez les orientations inverses de BP4 et BP5 => pas de NAHR possible pour un individu homozygote pour cette espèce BP4 – BP5.

3. Constitution et polymorphisme de la région BP4 – BP5

- a. *ULK4*, *FAM7A*, *CHRFAM7A* et BP4 – BP5 d'après Sinkus M.L et al. (2015)²

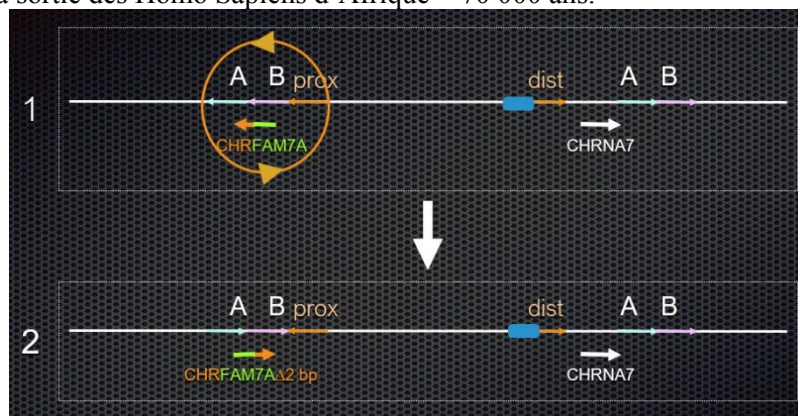




Les gènes *FAM7A* et le gène de fusion *CHRFAM7A* sont les éléments constitutifs des duplicons A et B des duplications segmentaires BP4 et BP5.

b. Inversion paracentrique dans BP4 suivie d'une délétion de 2bp dans l'exon 6 de *CHRFAM7A* générant *CHRNA7Δ2bp*.

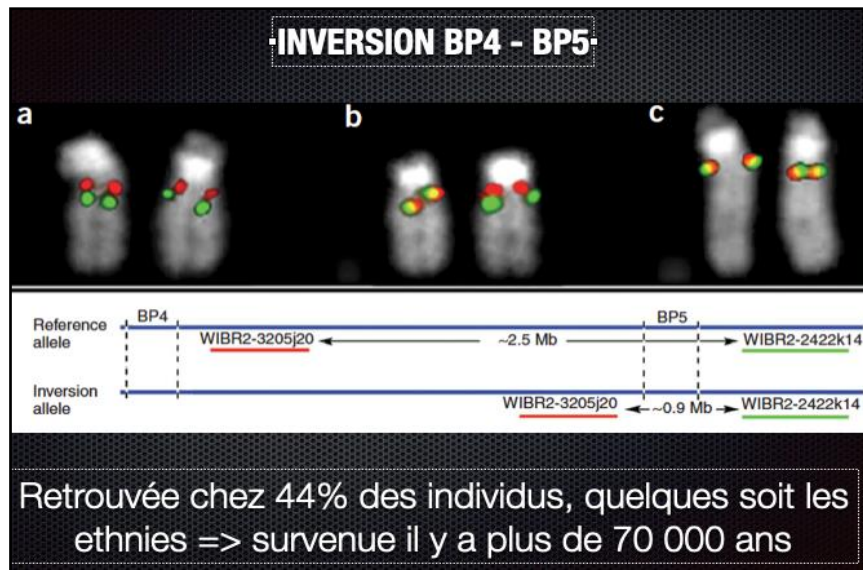
Cette inversion participe à la diversité humaine. Elle est retrouvée chez 42% des Caucasiens et 14% des afro-Américains (probablement le reflet du métissage). Cela indique que cette inversion est survenue après la sortie des Homo Sapiens d'Afrique < 70 000 ans.



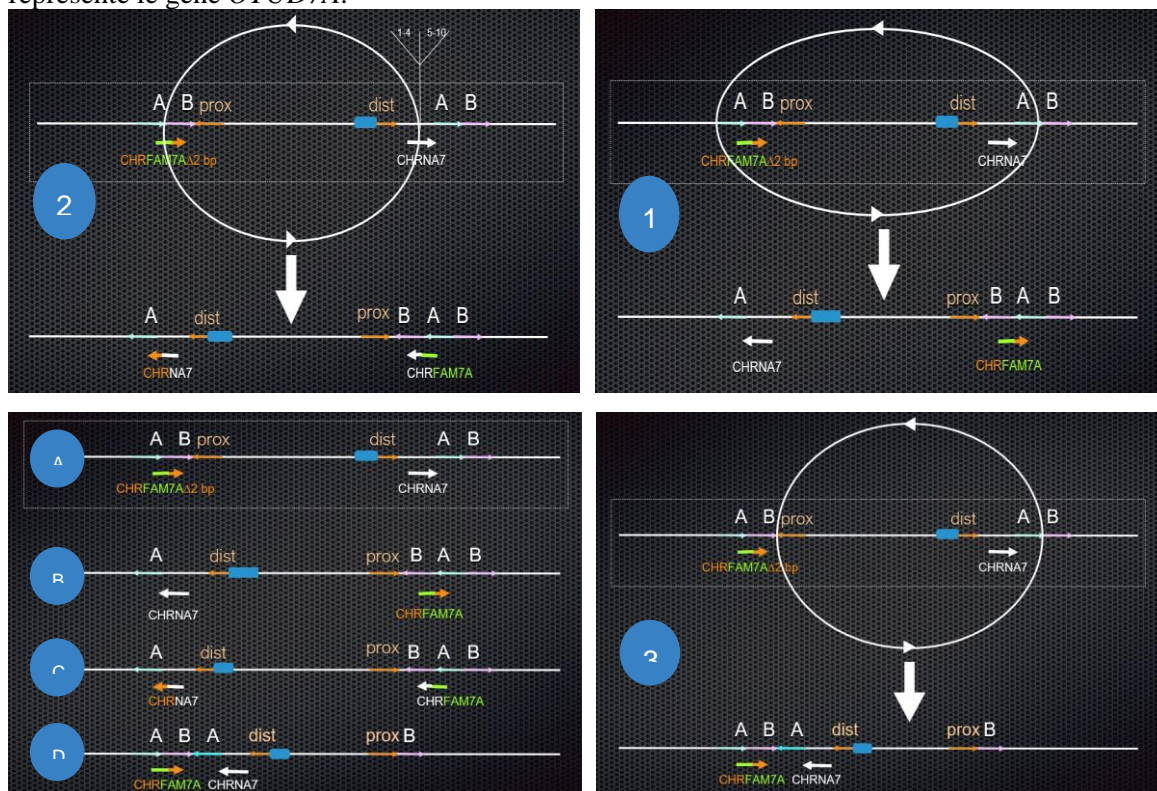
On obtient les formes **D** (direct) et **I** (inversée) de BP4 que nous désignerons : BP4-D et BP4-I. Des NAHR donnant les microdélétions et microduplications de 1,6 Mb peuvent survenir chez les hétérozygotes des formes BP4-D et BP4-I, car dans ce cas, les duplicons A et B proximaux sont dans le même sens que les duplicons A et B distaux.

c. Inversion paracentrique entre BP4 et BP5 d'après Szafranski P et al. (2010)³

Des expériences de FISH ont montré l'existence d'une inversion paracentrique de 1,5 Mb entre BP4 et BP5.



La même équipe a montré, par des expériences d'aCGH, qu'il existait au moins 3 points de cassure - jonction de cette inversion, générant quatre espèces (que nous avons nommés A, B, C et D) de segments génomiques BP4 - BP5 indépendamment des formes BP4-D ou BP4-I. Les schémas ci-dessous ont été réalisés avec BP4-I (ils peuvent l'être également à partir de BP4-D). Le carré bleu représente le gène *OTUD7A*.



4- Type de remaniements

1. Grands remaniement BP4 - BP5

a. Grandes délétions

Taille classique d'environ **1,54 Mb** (<https://decipher.sanger.ac.uk/syndrome/74/genotype/72/browser>). Elles sont liées à une **NAHR** médiée par les duplications segmentaires BP4 et BP5 dans 80 % des cas⁴.

b. Grandes duplications

Comme pour les délétions, les grandes duplications sont générées par **NAHR** médiée par BP4 et BP5 et de taille d'environ **1,54 Mb**. Certaines espèces de BP4 - BP5 ont des duplications segmentaires proximales et distales ayant la même orientation et peuvent de ce fait être le siège de NAHR. Elles entraînent une haploinsuffisance ou une duplication des loci de *CHRNA7* et de *OTUD7A*.

2. Petits microremaniements impliquant *CHRNA7* et *OTUD7A*

Il s'agit d'une modélisation établie d'après les travaux de Szafranski P et al. (2010)³ qui ont réalisé des aCGH array sur 55 patients ayant les petites microduplications (350 à 680 kb). Ces microduplications ne peuvent survenir qu'en cas de patients hétérozygotes pour la grande inversion. Les figures ci-dessous sont réalisées à partir de la forme BP4-D (BP4 contenant *CHRFAMA7* et non *CHRFAMA7del2bp*).

Bien noter que ces microremaniements sont générés par **recombinaisons homologues alléliques**. Différents types de déséquilibres sont obtenus. Mais il est important d'observer :

- Que des duplications de *CHRNA7*, *CHRFAMA7* et de *CHRNA7* « reconstitué » (3b) sont générées. Ces différentes situations peuvent donner des tableaux cliniques différents. Il est donc possible que des « duplications » *CHRNA7* détectées par aCGH sont les témoins en fait de génotypes différents rendant difficile l'interprétation des études cas-témoins.
- Que dans aucun cas, il ne pourrait avoir si duplication de *CHRNA7* d'atteinte de l'exon 1 de *OTUD7A* (comme pour les délétions)
- qu'en cas de délétion putative de *CHRNA7*, on a également une délétion de l'exon 1 d'*OTUD7A* (environ 680kb)



a. Petites délétions

Les petites délétions ont une taille d'environ 680 kb. Elles sont liées à une **recombinaison homologue allélique** qui survient entre *CHRNA7*-LCR (« dist » ou « prox » et BP5) dans 20 % des cas⁴. Les délétions sont d'origine maternelle dans près de 90 % des cas.

b. Petites duplications

Les petites duplications ont une taille de 350 kb à 650 kb. Elles sont générées par **recombinaison allélique** entre les *CHRNA7*-LCR proximaux et distaux entre segments BP4 - BP5 issus de l'inversion

BP4 — BP5. Parce que les points de cassure de cette inversion sont variables dans BP4 et BP5, plusieurs résultats de cette recombinaison sont possibles. La détection de ces duplications en CGH-array peut avoir été générée par une duplication de *CHRNA7* mais pas de *CHRFAM7A* pouvant conduire à une diminution de l'action de *CHRNA7*³.

B/ Données épidémiologiques

1- Microdélétions 15q13.3 (BP4-BP5)

Lors de la description initiale par Sharp et al. (2008)¹, la prévalence a été estimée à 0.3% (6/2082) chez les patients avec déficience intellectuelle et à 1/40000 dans la population générale.

Gillentine et al. (2018)⁵ ont estimé la prévalence en population générale à 1/8417 et à 1/71429 pour la délétion distale de *CHRNA7*-LCR/BP5.

Dans la population générale, caucasienne britannique, (396725 adultes entre 40 et 69 ans issus de l'UK Biobank), la prévalence de la grande délétion est de 0.01% (n=42), la petite délétion de *CHRNA7*, de 0.002% (n=10)^{6,7}.

Dans la population générale islandaise, la prévalence de la grande délétion est estimée à 0.025% (25/101655) et la petite délétion de *CHRNA7*, de 0.0088% (9/101655)⁸.

À signaler, une récente étude norvégienne retrouve une prévalence de 1/2500 dans la population générale (12252 trios)⁹.

Dans l'étude de Coe et al. (2014)¹⁰ les microdélétions de cette région sont plus fréquemment retrouvées chez les individus présentant des troubles neurodéveloppementaux par rapport aux témoins (65/29085 versus 0/19584 ; likelihood ratio = 17 to inf ; p = 2.85x10⁻¹⁵).

2- Microduplications 15q13.3 (BP4-BP5)

Dans une large cohorte de témoins, la prévalence a été estimée à 0.029% (7/23 838)¹¹.

En Grande-Bretagne la prévalence en population générale, la prévalence de la grande duplication est de 0.057% (n=240), et 0.72% (n=3031) pour la petite duplication (même études que pour les délétions).

Dans la population générale islandaise, la prévalence de la grande duplication est estimée à 0,026% (26/101655) et pour la petite duplication ne touchant que *CHRNA7*, à 0,17% (169/101655)⁸.

Smajlagić et al⁵ retrouvent une prévalence dans la population norvégienne de 1/2500 (identique à celle de la délétion dans leur même étude).

À l'inverse des microdélétions, Coe et al. (2014)¹⁰ ne retrouvent pas d'association des microduplications avec les troubles neurodéveloppementaux (28/29085 versus 11/19584 ; likelihood = 1.71 (0.898 to 3.35) ; p = 0.0834).

C/ Clinique

3- Microdélétions 15q13.3 (BP4-BP5)

Les grandes et les petites délétions sont associées à des tableaux cliniques similaires. La plus petite région commune aux deux types de délétions contient les gènes *OTUD7A* et *CHRNA7*.

La délétion 15q13.3 (MIM# 612001) est un CNV à pénétrance incomplète et expressivité variable associé à une déficience intellectuelle modérée à sévère (50 % ; OR = 10), des troubles du langage (30 %), une hypotonie et une épilepsie (37 % ; OR = 60). Les troubles du comportement, TDAH, TSA, sont moins rapportés (9% à 13 %).

Des patients présentant une dysmorphie ont été rapportés^{1,4} mais cette dernière est modérée et non spécifique. Des malformations cardiaques ont été décrites mais la pénétrance semble faible (2,4%)¹².

Dans une étude cas-témoins de 10712 patients épileptiques, la del15q13.3 est le CNV le plus fréquemment retrouvé dans les épilepsies généralisées 20/3643 versus 1/6746 témoins (OR 36.04 (95% CI 7.49–647.45), $p = 4.75 \times 10^{-4}$)¹³.

La délétion est le plus souvent de survenue *de novo* mais peut être héritée de parents sains ou paucisymptomatiques⁹.

La pénétrance des troubles neurologiques est évaluée entre 40 et 80%⁵. Au total, presque 80% des patients présentent au moins un trouble neurodéveloppemental et/ou neuropsychiatrique¹¹.

Les délétions homozygotes sont extrêmement rares, les *case reports* rapportés mentionnent un phénotype sévère comprenant atteinte visuelle, hypotonie, déficience intellectuelle et épilepsie réfractaire^{14–16}.

6- Microduplications 15q13.3 (BP4-BP5)

L'interprétation de la duplication 15q13.3 (correspondant au CNV le plus retrouvé par CGH-array) donne lieu à des controverses. En effet des articles récents la classe comme facteur de prédisposition aux troubles du neurodéveloppement avec une pénétrance beaucoup plus faible que les délétions alors que d'autres ne la retiennent pas comme pathogène.

Les signes cliniques qui lui sont associés sont principalement des troubles de l'humeur, des signes de la série autistique, des TDAH et des schizophrénies. Ils sont retrouvés dans environ 20 % des cas^{4,17}. Les Odd ratio sont faibles : 2 - 4 pour les TDAH¹⁸ et 0 pour la schizophrénie¹⁹.

De même que pour les délétions, des patients ont été rapportés avec dysmorphie sans qu'elle ne soit spécifique.

La prévalence plus élevée en population générale par rapport aux délétions et les signes cliniques rapportés ne sous semblent pas des arguments suffisants pour retenir les duplications comme CNV avec PIEV en l'état actuel des connaissances.

D/ Gènes impliqués et/ou candidats

- **CHRNA7** (pLI : 0.00 – o/e = 0.44 (0.26-0.77) – %HI : 40.51) code la chaîne alpha n° 7 du récepteur de l'acétylcholine, localisé en pré et postsynaptique². Rôle modéré de la délétion de *CHRNA7* dans le syndrome del15q13.3.

Il existe, dans les duplications, une réduction du nombre de molécules *CHRNA7* disponibles à la membrane des neurones²⁰. La faible pénétrance et l'expressivité variable des duplications impliquant la région BP4 - BP5 peut s'expliquer par le fait que :

- L'haploinsuffisance de *CHRNA7* ne joue qu'un rôle mineur dans le phénotype des del BP4 — BP5^{21,22}
- Les duplications *CHRNA7* induisent une diminution relative du nombre de récepteurs *CHRNA7* à la membrane [moins de 50 %]
- L'existence de diverses formes de duplications résultant des points de cassure de l'inversion BP4 - BP5 entraînant la possibilité d'une duplication de *CHRFAM7A*, qui est un antagoniste de *CHRNA7*

- **CHRFAM7A** (pLI : 0.0 – o/e = 0.65 (0.37-1.22) – %HI : ?) est localisé dans BP4, c'est un gène de fusion contenant les exons 5 à 10 de *CHRNA7* dans l'un des trois gènes *FAMA7*². La protéine chimérique a une action dominante négative sur *CHRNA7*²³.

- **OTUD7A** pLI (0.95 – o/e = 0.16 (0.08-0.33) – %HI : 56.07) code une enzyme de déubiquitination qui se localise dans les régions postsynaptiques. C'est le gène majeur des délétions BP4-BP5^{24,25}.

Variants homozygotes identifiés dans une encéphalopathie épileptique avec dysfonction du proteasome²⁶.

- Autres : *MTMR15*, *MTMR10*, *TRPM1*, *KLF13*

E/ Conclusion et résumé analytique

2- Microdélétions 15q13.3 (BP4-BP5)

La délétion 15q13.3 (BP4-BP5) correspond à un CNV récurrent médié par un mécanisme de recombinaison homologue non allélique. La taille minimale classique de la délétion est de 1,54 Mb située entre les LCR BP4 et BP5. Cette région inclut 7 gènes codant pour des protéines dont 6 OMIM et 2 OMIM morbides. Parmi ces gènes, *OTUD7A* et *CHRNA7* sont considérés comme les gènes candidats responsables de ce syndrome. Le phénotype associé comprend le plus souvent un retard du développement et/ou une déficience intellectuelle, des troubles du langage, une hypotonie et une épilepsie. Les troubles du comportement, TDAH, TSA, sont moins souvent rapportés.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un facteur de susceptibilité aux troubles du neurodéveloppement avec une pénétrance incomplète et une expressivité variable (MIM #612001, GeneReviews - PMID: 21290787 , ClinGen ISCA 37411).

Une étude de la ségrégation parentale de la délétion doit être réalisée. Pour ce faire, un prélèvement sanguin des parents (tube EDTA ou hépariné) est nécessaire. Une consultation de conseil génétique est recommandée.

3- Microduplications 15q13.3 (BP4-BP5)

La duplication 15q13.3 (BP4-BP5) correspond à un CNV récurrent médié par un mécanisme de recombinaison homologue non allélique. La taille minimale classique de la duplication est de 1,54 Mb située entre les LCR BP4 et BP5. Cette région inclut 7 gènes codant pour des protéines dont 6 OMIM et 2 OMIM morbides. Parmi ces gènes, *OTUD7A* et *CHRNA7* sont considérés comme les gènes candidats au phénotype. Il a été rapporté chez certains patients, des troubles de l'humeur, des TSA, des TDAH, une schizophrénie. Cependant, il ne semble pas exister d'arguments assez forts pour le retenir comme pathogène.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un variant de signification incertaine – VOUS, Classe 3 (MIM #608636, ClinGen ISCA 37411).

Une étude de la ségrégation parentale de la duplication doit être réalisée. Pour ce faire, un prélèvement sanguin des parents (tube EDTA ou hépariné) est nécessaire. Une consultation de conseil génétique est recommandée.

Délétion 15q13.3 (BP4-BP5)	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
Duplication 15q13.3 (BP4-BP5)	Classe 3	VOUS
Délétion CHRNA7-LCR/BP5	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
Duplication CHRNA7-LCR/BP5	Classe 1	Bénin

F/ Références

1. Sharp, A. J. *et al.* A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. *Nat. Genet.* **40**, 322–328 (2008).
2. Sinkus, M. L. *et al.* The human CHRNA7 and CHRFAM7A genes: A review of the genetics, regulation, and function. *Neuropharmacology* **96**, 274–288 (2015).
3. Szafranski, P. *et al.* Structures and molecular mechanisms for common 15q13.3 microduplications involving CHRNA7: benign or pathological? *Human Mutation* **31**, 840–850 (2010).
4. Gillentine, M. A. & Schaaf, C. P. The human clinical phenotypes of altered CHRNA7 copy number. *Biochemical Pharmacology* **97**, 352–362 (2015).
5. Gillentine, M. A., Lupo, P. J., Stankiewicz, P. & Schaaf, C. P. An estimation of the prevalence of genomic disorders using chromosomal microarray data. *Journal of Human Genetics* **63**, 795–801 (2018).
6. Crawford, K. *et al.* Medical consequences of pathogenic CNVs in adults: analysis of the UK Biobank. *J. Med. Genet.* **56**, 131–138 (2019).
7. Owen, D. *et al.* Effects of pathogenic CNVs on physical traits in participants of the UK Biobank. *BMC Genomics* **19**, 1–9 (2018).
8. Stefansson, H. *et al.* CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature* **505**, 361–366 (2014).
9. Smajlagić, D. *et al.* Population prevalence and inheritance pattern of recurrent CNVs associated with neurodevelopmental disorders in 12,252 newborns and their parents. *Eur. J. Hum. Genet.* (2020) doi:10.1038/s41431-020-00707-7.
10. Coe, B. P. *et al.* Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat. Genet.* **46**, 1063–1071 (2014).
11. Lowther, C. *et al.* Delineating the 15q13.3 microdeletion phenotype: a case series and comprehensive review of the literature. *Genet. Med.* **17**, 149–157 (2015).
12. van Bon, B. W., Mefford, H. C. & de Vries, B. B. 15q13.3 Microdeletion. in *GeneReviews®* (eds. Adam, M. P. *et al.*) (University of Washington, Seattle, 1993).
13. Niestroj, L.-M. *et al.* Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects. *Brain* **143**, 2106–2118 (2020).
14. Simon, J., Stoll, K., Fick, R., Mott, J. & Lawson-Yuen, A. Homozygous 15q13.3 microdeletion in a child with hypotonia and impaired vision: A new report and review of the literature. *Clinical*

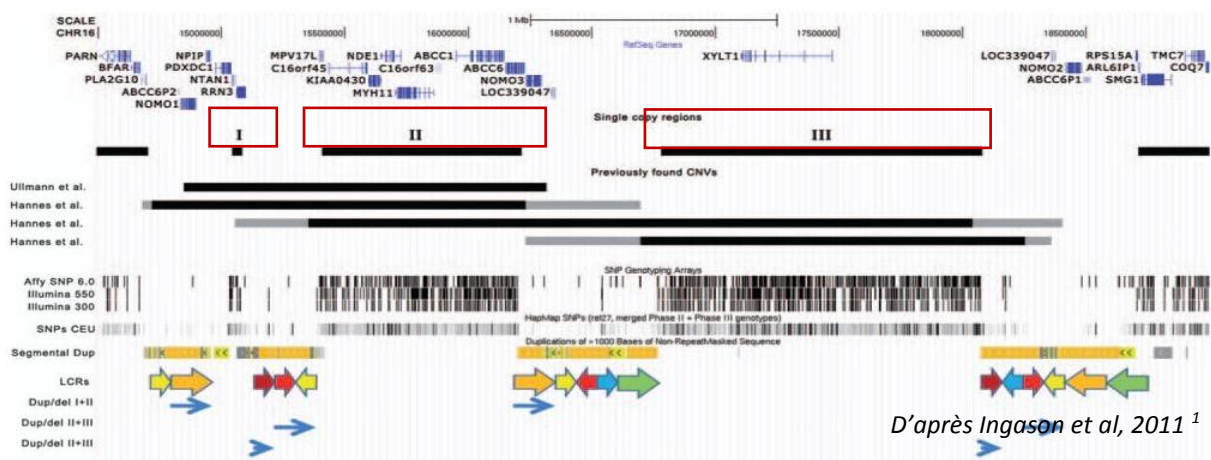
- Case Reports* **7**, 2311–2315 (2019).
15. LePichon, J.-B., Bittel, D. C., Graf, W. D. & Yu, S. A 15q13.3 homozygous microdeletion associated with a severe neurodevelopmental disorder suggests putative functions of the TRPM1, CHRNA7, and other homozygously deleted genes. *American Journal of Medical Genetics Part A* **152A**, 1300–1304 (2010).
 16. Spielmann, M. *et al.* Homozygous deletion of chromosome 15q13.3 including CHRNA7 causes severe mental retardation, seizures, muscular hypotonia, and the loss of KLF13 and TRPM1 potentially cause macrocytosis and congenital retinal dysfunction in siblings. *European Journal of Medical Genetics* **54**, e441–e445 (2011).
 17. Gillentine, M. A. *et al.* The Cognitive and Behavioral Phenotypes of Individuals with CHRNA7 Duplications. *J Autism Dev Disord* **47**, 549–562 (2017).
 18. Williams, N. M. *et al.* Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry* **169**, 195–204 (2012).
 19. Sahoo, T. *et al.* Copy number variants of schizophrenia susceptibility loci are associated with a spectrum of speech and developmental delays and behavior problems. *Genet. Med.* **13**, 868–880 (2011).
 20. Gillentine, M. A. *et al.* Functional Consequences of CHRNA7 Copy-Number Alterations in Induced Pluripotent Stem Cells and Neural Progenitor Cells. *Am. J. Hum. Genet.* **101**, 874–887 (2017).
 21. Yin, J., Chen, W., Yang, H., Xue, M. & Schaaf, C. P. Chrna7 deficient mice manifest no consistent neuropsychiatric and behavioral phenotypes. *Sci Rep* **7**, 39941 (2017).
 22. Paylor, R. *et al.* Alpha7 nicotinic receptor subunits are not necessary for hippocampal-dependent learning or sensorimotor gating: a behavioral characterization of Acra7-deficient mice. *Learn. Mem.* **5**, 302–316 (1998).
 23. Araud, T. *et al.* The chimeric gene CHRFAM7A, a partial duplication of the CHRNA7 gene, is a dominant negative regulator of $\alpha 7^*nAChR$ function. *Biochem. Pharmacol.* **82**, 904–914 (2011).
 24. Uddin, M. *et al.* OTUD7A Regulates Neurodevelopmental Phenotypes in the 15q13.3 Microdeletion Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **102**, 278–295 (2018).
 25. Yin, J. *et al.* Otud7a Knockout Mice Recapitulate Many Neurological Features of 15q13.3 Microdeletion Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **102**, 296–308 (2018).
 26. Garret, P. *et al.* Report of the first patient with a homozygous OTUD7A variant responsible for epileptic encephalopathy and related proteasome dysfunction. *Clin. Genet.* **97**, 567–575 (2020).

➤ CNVs en 16p13.11

C.Pebrel-Richard, 2022

A- Architecture de la région 16p13.11

1- Organisation structurelle



La région 16p13.11 peut-être divisée en 3 segments distincts : **Intervalles I, II et III.**

2- Type de remaniements

→ Mécanisme de survenue :

Le chromosome 16 est particulièrement enrichi en LCRs favorisant les réarrangements génomiques récurrents par **NAHR**. Chaque intervalle (I, II et III) étant flanqué par des LCRs, présentant plus de 99% d'identité entre eux [Inganson *et al.*¹].

→ Nature, taille :

Des déséquilibres de taille différente (0,8-3,3 Mb), contenant un ou plusieurs des 3 intervalles identifiés ont été décrits. Néanmoins, les délétions et duplications récurrentes réciproques d'environ 1.5 Mb (14,98-16,48 Mb, GRCh37/hg19), impliquant les intervalles I et II, initialement décrites par Ullmann *et al.*² restent les plus identifiées. L'Intervalle II (15,48-16,32 Mb, GRCh37/hg19) pourrait représenter la région minimale critique.

B- Données épidémiologiques :

1- Prévalence des microdélétions 16p13.11

La prévalence des microdélétions 16p13.11 au sein d'une population présentant des troubles neurodéveloppementaux est évaluée à 0.15% versus 0.04% dans la population générale soit un OR = 4 [95% CI (1.34-11.96) p=0.007] par Tropeano *et al.*³. Ces résultats sont confirmés par des études cas-contrôles visant à évaluer la prévalence et la pathogénicité des CNVs les plus récurrents chez des patients atteints de troubles neurodéveloppementaux [Kaminsky *et al.*⁴, Coe *et al.*⁵, Rosenfeld *et al.*⁶].

Etude	fréquence cas	fréquence contrôles	
Tropeano <i>et al.</i> ³	0,15%	0,04%	OR =4 [95%CI (1.34-11.96) p=0.007)
Kaminsky <i>et al.</i> ⁴	0,21%	0,02%	OR =4,72 [95%CI (1.42-24.62) p=0.0063)
Coe <i>et al.</i> ⁵	0,12%	0,04%	LR=3,45 (1,68-7,45) p=0,0007
Rosenfeld <i>et al.</i> ⁶	0,15%	0,05%	p<0,0005

2- Prévalence des microduplications 16p13.11

La prévalence des microduplications 16p13.11 au sein d'une population présentant des troubles neuro-développementaux est évaluée à 0.27% versus 0.12% dans la population générale soit un OR = 2.15 [95%CI (1.11-4.16) p=0.019) par Tropeano *et al.* ³ et à 0.28% versus 0.17% soit un OR = 1.62 [95%CI (1.01-2.60) p<0.05) par Allach El Khattabi *et al.* ⁷

Ces résultats sont confirmés par des études cas-contrôles visant à évaluer la prévalence et pathogénicité des CNVs les plus récurrents chez des patients atteints de troubles neurodéveloppementaux.

Etude	fréquence cas	fréquence contrôles	
Tropeano <i>et al.</i> ³	0,27%	0,12%	OR = 2,15 [95%CI (1.11-4.16) p=0.019
Allach El Khattabi <i>et al.</i> ⁷	0,28%	0,17%	OR = 1.62 [95%CI (1.01-2.60) p<0.05
Kaminsky <i>et al.</i> ⁴	0,29%	0,20%	OR = 1,45 [95%CI (0,84-2,59) p=0.203)
Coe <i>et al.</i> ⁵	0,23%	0,14%	LR=1,7 (1,13-2,56) p=0,0112

C- Clinique :

- Les **microdélétions 16p13.11** peuvent induire : retard du développement (retard mental, retard de langage), troubles du comportement (schizophrénie, autisme), épilepsie bilatérale idiopathique de type focale ou généralisée, mais aussi microcéphalie, petite taille, dysmorphie faciale (fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, un nez court, des oreilles bas implantées, une large bouche et une lèvre supérieure fine) et malformations congénitales diverses. [Heinzen *et al.* ⁸ ; Ullmann *et al.* ² ; Hannes *et al.* ⁹ ; Tropeano *et al.* ^{3,10}].

Ces microdélétions apparaissent *de novo* dans 21.7 % des cas (Rosenfeld *et al.* ⁶) ou sont héritées de parents présentant un phénotype normal ou subnormal, ce qui suggère que la microdélétion 16p13.11 a une **pénétrance incomplète et une expressivité variable (PIEV)**. La pénétrance est évaluée à 13.1% (95%CI (7.91-21.3) p=0.019 (Rosenfeld *et al.* ⁶)

- Les **microduplications 16p13.11** réciproques ont initialement été considérées comme des variants bénins [Hannes *et al.* ⁹]. Aujourd'hui la signification clinique de ces variations reste encore assez controversée.

Deux études cas-témoins considèrent ces microduplications 16p13.11 comme des variants de signification encore incertaine dans un contexte de troubles neurodéveloppemental [Kaminsky *et al.* ⁴, Coe *et al.* ⁵].

Pour d'autres, elles semblent prédisposer au retard du développement, retard intellectuel et troubles du spectre autistique +/- anomalies squelettiques et cardiaques. Ces microduplications sont héritées dans la majorité des cas, de parent présentant un phénotype normal ou comparable à celui du propositus. Leur pénétrance est évaluée à 8.43% (95%CI (5.17-13.31%) p=0.019) [Rosenfeld *et al.* ⁶]. En 2013, Tropeano

*et al.*¹⁰ identifient, en plus d'une surreprésentation des CNV impliquant la région 16p13.11 dans la population cas (troubles neuro-développementaux) par rapport à la population témoins, un **biais lié au sexe** avec une surreprésentation significative de ces variations (deletions ou duplications) chez les garçons (OR 5,62 ; p=0.0002) [Tropeano *et al.*¹⁰]. A noter que cette surreprésentation chez les individus atteints de sexe masculin n'a pas été confirmée par Allach El Khattabi *et al.*⁷, dans leur étude publiée en 2018, portant uniquement sur les duplications 16p13.11. Dans cette étude, les auteurs proposaient de considérer ces microduplications comme « probablement pathogènes » ou au moins contribuant au phénotype, uniquement dans le cadre de troubles neuro-développementaux.

En conclusion, plusieurs auteurs rapportent des fréquences comparables pour les duplications 16p13.11 dans les populations témoins et patients [Kaminsky *et al.*⁴ ; Kirchhoff *et al.*¹¹ ; Rosenberg *et al.*⁶ ; Ullmann *et al.*² ; Hannes *et al.*⁹]. Malgré leur expressivité phénotypique variable, il est acté que les délétions 16p13.11 y compris héritées de parents sains peuvent engendrer des troubles neuro-développementaux chez le propositus. **En revanche, le rôle des duplications (qu'elles soient héritées ou de novo) dans la survenue de troubles neuro-développementaux restent encore très controversé et incertain et incite à considérer encore, à ce jour, les duplications 16p13.11 comme des variations de signification incertaine (classe 3)** [EL Atli *et al.*¹²].

D- Gènes impliqués et/ou candidats :

L'intervalle II inclut le gène *NDE1* (pLI : 0,01 – o/e = 0,37 (0,21 - 0,69) – % HI : 35,66). Ce gène est considéré comme le gène candidat majeur dans les troubles neuro-comportementaux qui caractérisent ce syndrome. Il code une protéine ayant un rôle crucial dans le développement et la croissance du cortex cérébral humain [Burdick *et al.*¹³]. *NDE1* et son homologue *NDEL1* interagissent avec *LIS1* au sein d'un complexe particulièrement impliqué dans la prolifération, la différenciation et la migration neuronales. A noter que ce complexe intervient également dans une voie de signalisation intervenant dans les troubles psychotiques en particulier schizophrénie aux côtés de *DISC1*.

La région 16p13.11 inclut également d'autres gènes impliqués dans le développement cérébral, tels que *ABCCI* (pLI : 0 – o/e = 0,28 (0,2 - 0,4) – % HI : 52,93), *NOMOI* (pLI : 0 – o/e = 0,77 (0,59 – 1,02) – % HI : 75,43), *PDXDC1* (pLI : 0 – o/e = 0,61 (0,44 - 0,85) – % HI : 51,21), ainsi que *NTANI* (appartenant à l'intervalle I) (pLI : 0 – o/e = 0,67 (0,42 – 1,10) – % HI : 40,71). *miRNA-484* pourrait également être impliqué dans les signes neurocognitifs associés aux variations [Fujitani *et al.*¹⁴]. Enfin *MYH11* (pLI : 0,77 – o/e = 0,22 (0,16 - 0,30) – % HI : 7,87), codant une protéine produite par les cellules du muscle lisse dont les variations du nombre de copies (duplications) pourraient exposer aux anévrismes et dissection aortiques [Tropeano *et al.*¹⁰]

F- Conclusion et résumé analytique : (texte en gras à moduler selon le CNV identifié)

L'Analyse Chromosomique sur Puces à ADN a mis en évidence une **délétion/duplication** intercalaire en 16p13.11 d'environ **1,2 Mb**, à l'état hétérozygote et homogène, entre les positions génomiques **xxx** et **xxx**, confirmée par FISH/QMF-PCR.

La **région délétée/dupliquée** correspond au segment **II** de la région 16p13.11 et comprend **33** gènes RefSeq (dont **10** référencés OMIM) parmi lesquels *NDE1*, *ABCCI*, *PDXDC1*, *NTANI*, *miRNA-484*, *MYH11*. A noter que le gène *NDE1*, impliqué dans le développement et la croissance du cortex cérébral est considéré comme gène candidat aux troubles neurodéveloppementaux décrits dans les variations 16p13.11.

⇒ **Si microdélétion 16p13.11 : compléter avec le paragraphe ci-dessous**

Cette microdélétion peut être responsable d'un retard de développement psychomoteur (retard mental, retard de langage, retard moteur), de troubles du comportement (trouble du spectre autistique, schizophrénie), d'épilepsies bilatérales idiopathiques focales ou généralisées, d'une microcéphalie, d'une petite taille, d'une discrète dysmorphie faciale et de malformations congénitales [Heinzen *et al.*⁸ ; Nagamani *et al.*¹⁵ ; Tropeano *et al.*¹⁰]. Cette variation peut être *de novo* ou hérité d'un parent au phénotype normal ou subnormal. Il s'agit donc d'un **CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux à pénétrance incomplète et à expressivité variable (PIEV)**.

Cette variation **contribue/ne contribue pas** au phénotype du patient (**selon indication clinique**)

Une étude de ségrégation parentale doit être réalisée pour faciliter le conseil génétique. Pour cela, un prélèvement sanguin des parents (5 ml sur tube **EDTA/héparine**) est nécessaire. Une consultation de conseil génétique est recommandée.

⇒ ***Si microduplication 16p13.11 : compléter avec le paragraphe ci-dessous***

Aujourd'hui la signification clinique des microduplications 16p13.11 reste encore controversée dans la littérature même si ces variations semblent plus fréquemment identifiées dans un contexte de retard du développement, retard de langage, retard intellectuel/des apprentissages et troubles du spectre autistique +/- anomalies squelettiques et cardiaques (en particulier anomalies aortiques) [Allach El Khattabi *et al.*⁷ ; Ramalingam *et al.*¹⁶ ; Kuang *et al.*¹⁷]. Dans ce contexte, cette variation doit être considérée comme une **variation de signification encore incertaine** ne justifiant pas une suspension des examens diagnostiques.

délétion 16p13.11 proximale	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
duplication 16p13.11 proximale	Classe 3	VOUS

G- Références :

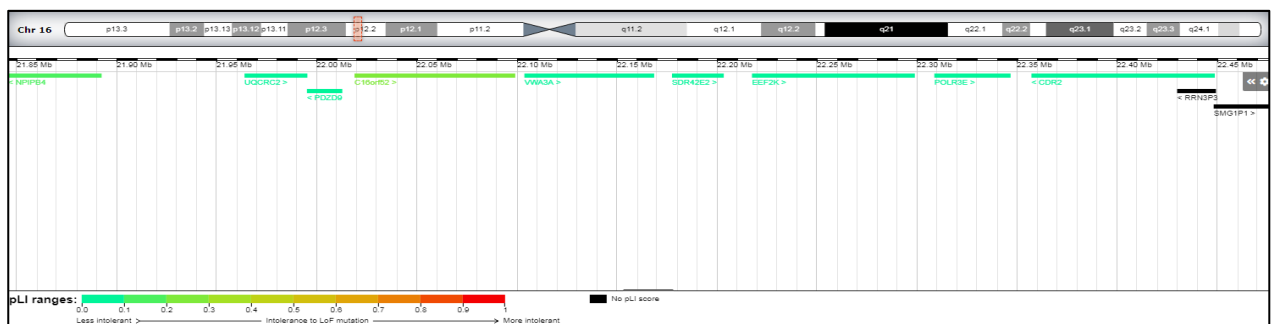
1. Ingason, A. *et al.* Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* **16**, 17–25 (2011).
2. Ullmann, R. *et al.* Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation. *Hum. Mutat.* **28**, 674–682 (2007).
3. Tropeano, M., Andrieux, J. & Collier, D. A. Clinical utility gene card for: 16p13.1 microdeletion syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* **22**, (2014).
4. Kaminsky, E. B. *et al.* An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of CNVs in intellectual and developmental disabilities. *Genet. Med.* **13**(9): 777-784 (2011).
5. Coe, B. P. *et al.* Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat Genet.* **46**(10), 1063–1071 (2014).

6. Rosenfeld, J. A., Coe, B. P., Eichler, E. E., Cuckle, H. & Shaffer, L. G. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet. Med.* **15**, 478–481 (2013).
7. Allach El Khattabi, L. et al. 16p13.11 microduplication in 45 new patients: refined clinical significance and genotype-phenotype correlations. *J. Med. Genet.* **57**, 301–307 (2020).
8. Heinzen, E. L. et al. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. *Am. J. Hum. Genet.* **86**, 707–718 (2010).
9. Hannes, F. D. et al. Recurrent reciprocal deletions and duplications of 16p13.11: the deletion is a risk factor for MR/MCA while the duplication may be a rare benign variant. *J. Med. Genet.* **46**, 223–232 (2009).
10. Tropeano, M. et al. Male-biased autosomal effect of 16p13.11 copy number variation in neurodevelopmental disorders. *PLoS ONE* **8**, e61365 (2013).
11. Kirchhoff M, Gerdes T, Brunebjerg S, Bryndorf T. Investigation of patients with mental retardation and dysmorphic features using comparative genomic hybridization and subtelomeric multiplex ligation dependent probe amplification. *Am J Med Genet A.* 2005 Dec 15;139(3):231-3. doi: 10.1002/ajmg.a.31019. PMID: 16278905.
12. Atli EI, Yalcintepe S, Atli E, Demir S, Mail C, Gurkan H. Clinical Implications of Chromosome 16 Copy Number Variation. *Mol Syndromol.* 2022 May;13(3):184-192. doi: 10.1159/000517762. Epub 2021 Dec 15. PMID: 35707588; PMCID: PMC9149555.
13. Burdick, K. E. et al. Elucidating the relationship between DISC1, NDEL1 and NDE1 and the risk for schizophrenia: evidence of epistasis and competitive binding. *Hum. Mol. Genet.* **17**, 2462–2473 (2008).
14. Fujitani, M. et al. A chromosome 16p13.11 microduplication causes hyperactivity through dysregulation of miR-484/protocadherin-19 signaling. *Mol. Psychiatry.* **22**,364-374 (2017).
15. Nagamani, S. C. S. et al. Phenotypic manifestations of copy number variation in chromosome 16p13.11. *Eur. J. Hum. Genet.* **19**, 280–286 (2011).
16. Ramalingam, A. et al. 16p13.11 duplication is a risk factor for a wide spectrum of neuropsychiatric disorders. *J. Hum. Genet.* **56**, 541–544 (2011).
17. Kuang, S.-Q. et al. Recurrent Chromosome 16p13.1 Duplications Are a Risk Factor for Aortic Dissections. *PLoS Genet* **7**, e1002118 (2011).

➤ CNVs en 16p12.2

A.C Tabet, 2022

A/ Architecture de la région :



1- Organisation structurelle

Une étude du nombre et de l'orientation des duplications segmentaires situées en 16p12.2, a permis d'identifier un mauvais alignement entre le génome de référence et la région étudiée¹. Il existerait dans la population humaine une inversion polymorphique liée à l'évolution. Cette inversion se décline en 2 haplotypes dans la population générale : S1 et S2 différant de la présence d'une duplication dans l'un des duplicons pour S2. L'haplotype S2 est l'haplotype le plus fréquent, et celui qui pourrait être responsable du syndrome de microdélétion/microduplication 16p12.2¹. La fréquence de l'haplotype S2 est plus importante dans les populations Africaine et Européenne qu'Asiatique, moins exposée aux réarrangements de la région¹ (Fig 1).

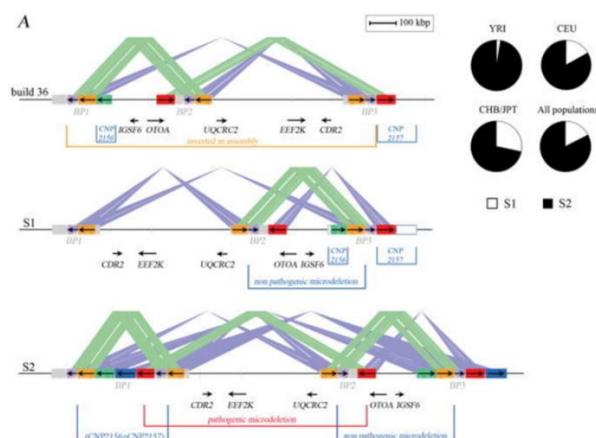


Fig 1 : Structure moléculaire de la région 16p12.2. L'évolution a engendrée une inversion polymorphique de la région comparée au génome de référence (build 36, Hg18). Deux haplotype sont présents dans l'espèce humaine, le plus fréquent, S2 pourrait favoriser les microdélétion de la région.

La région 16p12.2 est marquée par la présence de LCR de 68 kb partageant une homologie de séquence de 99,5%^{1,2}. Selon la conformation de cette région, des recombinaisons de type NAHR menant à des délétions, duplications ou inversions sont favorisées².

2- Type de remaniements

La microdélétion 16p12.2 (21,948,445-22,430,805, Hg19/GRCh37), autrefois située en 16p12.1 (21,850,000-22,370,000, Hg18/NCB136) présente une taille de 520 kb, elle est médiée par un mécanisme de réarrangement homologues non allélique (NAHR) survenant entre duplons.

La microduplication 16p12.2 (21, 951,379-22, 380,197 hg19/GRCh37) est la réciproque de la microdélétion 16p12.1 sus décrite.

B/ Données épidémiologiques :

1- Prévalence des microdélétions 16p12.2

La fréquence de la microdélétion 16p12.2 est de 0,19% parmi l'ensemble des individus bénéficiant d'une CGH-array, correspondant à une incidence de 1/15 000 naissance³. Dans une vaste métaanalyse, la fréquence de la microdélétion 16p12.1 a été identifiée chez 5/6860 patients atteints d'autisme ou de schizophrénie alors qu'elle n'existait chez aucun des 5 674 contrôles⁴. Elle est également significativement plus fréquente chez les patients atteints de déficience intellectuelle et/ou de retard de développement avec un OR =3.78 dans une cohorte de 21,127 cas et 15,199 contrôles².

La microdélétion 16p12.2 est transmise dans 95% des cas par l'un des parents, le plus souvent sain ou légèrement atteint^{2,5}.

2- Prévalence des microduplications 16p12.2

La microduplication 16p12.2 a été peu décrite. Une étude réalisée sur 15 767 enfants de déficits intellectuels et 8 329 adultes sains a révélé la présence de la duplication 16p12.2 (antérieurement 16p12.1) dans 4 cas et 1 témoin adulte, estimant la pénétrance à 0,80¹². En 2019, une étude rapporte 1 seul patient porteur d'une telle duplication sur 1476 patients bénéficiant d'une analyse en puce à ADN¹³. La prévalence de cette anomalie dans la population générale est difficile à estimer.

C/ Clinique :

1- Microdélétions 16p12.2

Cette variation est associée à une pathologie neurodéveloppementale de sévérité très variable, elle est décrite chez des individus dits sains. Toutefois, le suivi au long court de ces derniers révèle qu'ils ont plus fréquemment présenté des crises d'épilepsie, un déficit intellectuel léger et/ ou des troubles psychiatriques

que la population générale⁶. En effet, cette microdélétion est plus fréquente chez les patients avec schizophrénie (OR à 2,72) dans une étude réalisée sur 21 448 cas et 26 529 témoins⁷.

De plus, dans 25% des cas, les individus porteurs de la microdélétion 16p12.2 sont porteurs d'un autre CNV de plus 500 kb⁶. Pour ces patients, le phénotype neurodéveloppemental serait plus sévère, répondant à la théorie du « double hit model ». Les CNV additionnels moduleraient l'effet de la microdélétion 16p12.1 en aggravant la symptomatologie².

Les symptômes les plus fréquents sont les suivants :

➤ Trouble du neurodéveloppement⁸

- déficit intellectuel, 78% des cas
- retard de langage 74%
- retard de développement psychomoteur, 67%
- Trouble du comportement et troubles psychiatriques concernent environ 50% des cas. Les troubles psychiatriques les plus fréquents sont la schizophrénie, un comportement dépressif, des addictions ou des troubles bipolaires⁷.

➤ Atteinte neurologique

- Epilepsie, 40% des sujets
- Microcéphalie, rapportée dans un peu plus de 25% des cas
- Des anomalies à l'IRM sont retrouvées chez plus de la moitié des patients, à type d'atrophie cérébelleuse et cérébrale et agénésie du corps calleux.

➤ Dysmorphie

Elle est inconstante et non spécifique. Elle peut associer une micrognathie, une dolichocéphalie, une exotropie, un ptosis, un hypertélorisme, un nez large et philtrum plat. Elle serait plus fréquente lorsque la microdélétion est associée à un autre CNV.

➤ Autres manifestations cliniques

- Retard de croissance, environ 40% des cas
- Hypotonie
- Surdité perceptive uni ou bilatérale^{2,9}
- Autres : anomalies dentaires, rénales, génitales et fentes concernent un faible nombre de patients^{2,9-11}

2- Microduplications 16p12.2

Dans la littérature, les patients décrits sont issus de cohortes de patients atteints de troubles du neurodéveloppement¹².

Dans la base de données DECIPHER, 12 patients présentent la microduplication 16p12.2 ou une duplication similaire dans la même région. Les phénotypes décrits incluent des troubles du spectre autistique (2/12), des troubles comportementaux à type de stéréotypies (1/12), troubles du comportement alimentaire (1/12),

hyperactivité (2/12). Il existe chez certains sujets un déficit intellectuel (2/12) et un retard de langage (3/12). D'autres symptômes sont notés comme un retard de croissance (1/12), une dystonie (1/12), des reins et fer à cheval et une thrombopénie (1/12).

Dans 7 cas sur 9 (patients DECIPHER), la duplication 16p12.2 est transmise par un parent bien portant.

D/ Gènes impliqués ou candidats

La région contient 7 gènes d'intérêts, dont 4 sont référencés OMIM : *PDZD9*, *MOSMO*, *VWA3A*, *UQCRC2* (*191329), *EEF2K* (*606968), *POLR3E* (*617815), and *CDR2* (*117340). Aucun n'est un gène candidat du syndrome à proprement parler.

UQCRC2 (*191329) code une sous unité du complexe mitochondrial III et est responsable d'une pathologie mitochondriale autosomique récessive

EEF2K (*606968) : kinase responsable de la phosphorylation et de l'inactivation du facteur d'élongation de la traduction eEF2.

Par ailleurs, aucun des gènes de la région n'est associé à une $pLI > 0.5$, conférant un moindre risque de déficience intellectuelle⁵.

E/ Conclusion et résumé analytique :

1- Microdélétions 16p12.2

La délétion 16p12.2 est une variation le plus souvent héritée de parents asymptomatique. Dans un grand nombre de cas, le phénotype peut être modulé par une variation génomique additionnelle qu'il convient de rechercher. Elle peut représenter un facteur de risque de trouble du neurodéveloppement. Toutefois, aucun gène de la région n'étant associé à une forte probabilité d'être intolérant à la perte de fonction ($pLI < 0.5$), ces microdélétions ne sont pas associées à un fort risque de déficience intellectuelle.

2- Microduplications 16p12.2

La duplication 16p12.2 est rare. Il s'agit d'une variation d'expressivité variable et de pénétrance incomplète. Le plus souvent héritée de parents sains ou légèrement atteints, elle est encore considérée comme une variation de signification incertaine.

délétion 16p12.2	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
duplication 16p12.2	Classe 3	VOUS

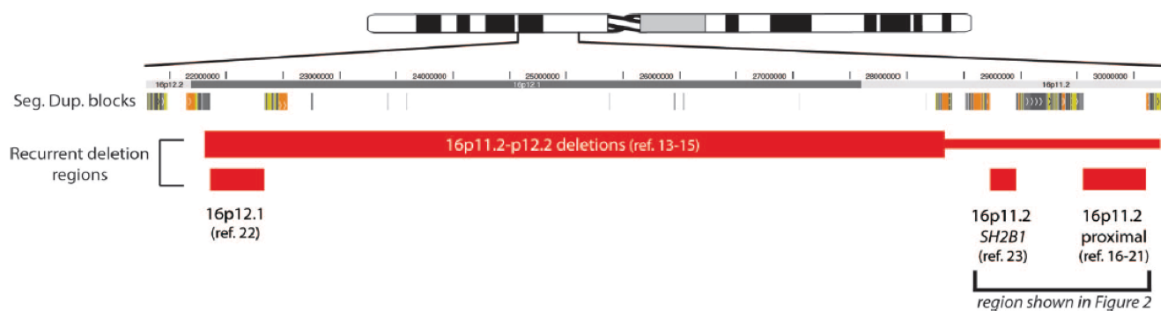
F/ Références

1. Antonacci, F. *et al.* A large, complex structural polymorphism at 16p12.1 underlies microdeletion disease risk. *Nat. Genet.* **42**, 745–750 (2010).
2. Girirajan, S. *et al.* A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay. *Nat. Genet.* **42**, 203–209 (2010).
3. Rosenfeld, J. A., Coe, B. P., Eichler, E. E., Cuckle, H. & Shaffer, L. G. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet. Med.* **15**, 478–481 (2013).
4. A, I. *et al.* Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. *American journal of human genetics* vol. 84 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19166990/> (2009).
5. Huguet, G. *et al.* Measuring and Estimating the Effect Sizes of Copy Number Variants on General Intelligence in Community-Based Samples. *JAMA Psychiatry* **75**, 447–457 (2018).
6. Pizzo, L. *et al.* Rare variants in the genetic background modulate cognitive and developmental phenotypes in individuals carrying disease-associated variants. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* **21**, 816–825 (2019).
7. E, R. *et al.* CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SLC1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1. *Hum. Mol. Genet.* **23**, 1669–1676 (2013).
8. Stefansson, H. *et al.* CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature* **505**, 361–366 (2013).
9. Rai, B. & Sharif, F. Cervicomedullary spinal stenosis and ventriculomegaly in a child with developmental delay due to chromosome 16p12.1 microdeletion syndrome. *J. Child Neurol.* **30**, 394–396 (2015).
10. de Jong, E. M. *et al.* 5q11.2 deletion in a patient with tracheal agenesis. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* **18**, 1265–1268 (2010).
11. D'Alessandro, L. C. A. *et al.* The prevalence of 16p12.1 microdeletion in patients with left-sided cardiac lesions. *Congenit. Heart Dis.* **9**, 83–86 (2014).
12. Cooper, G. M. *et al.* A Copy Number Variation Morbidity Map of Developmental Delay. *Nat. Genet.* **43**, 838–846 (2011).
13. Redaelli, S. *et al.* Refining the Phenotype of Recurrent Rearrangements of Chromosome 16. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 1095 (2019).

➤ CNVs en 16p11.2 distal (BP2-BP3)

J-M.Dupont, 2020

A. Architecture de la région :



La région 16p11.2 contient de nombreux duplions, entraînant par NAHR 2 CNV de taille récurrente : un CNV distal de 220 kb contenant *SH2B1* et un CNV proximal de 550-600 kb contenant *TBX6*. (Bachmann-Gagescu et al., 2010 Barge-Schaapveld et al., 2011)

B. Données épidémiologiques

1- Délétion 16p11.2 :

Dans une série de 23 084 patients ayant eu une ACPA quelle qu'en soit la raison (forte proportion de déficit intellectuel / Troubles du spectre autistique), la fréquence de la délétion 16p11.2 était de 0,13% contre 0,007% dans une population contrôle (7 700 contrôles) ($p=0,003$)

Dans une population de patients avec obésité syndromique (BMI > 95e percentile) chez qui ont été éliminés les diagnostics de PWS et Xfra, la fréquence de la délétion 16p11.2 était de 0,4% (Bochukova et al., 2010) à 0,7% (Gimeno-Ferrer et al., 2019) et 1% (Vuillaume et al., 2014), contre 0,03% chez les contrôles (7 366 contrôles)

En 2019, une recherche systématique de CNV à partir de la banque de la UK BioBank constituée de 396 725 sujets de 40 à 69 en population générale (aucun tri sur des critères médicaux) a trouvé une fréquence de 0,014% pour la délétion 16p11.2 distale (58 porteurs sur 369 725) (Crawford et al., 2019)

Sa pénétrance est estimée à 62,4% (Rosenfeld et al., 2013)

2- Duplication 16p11.2:

Dans une population de patients pour lesquels une ACPA est réalisée (quelle qu'en soit la raison (forte proportion de Déficit Intellectuel et Troubles du spectre autistique) la fréquence de la duplication 16p11.2 était de 0,07% contre 0,04% dans les contrôles ($p=0,4$).

Dans la population générale de la UK BioBank, la fréquence de la duplication est de 0,033% (137 porteurs sur 396 725) (Crawford et al., 2019)

Dans une population de patients avec scoliose idiopathique, la fréquence de la duplication est de 0,7% (Sadler et al., 2019) (18/2 727 patients) contre 0,04% chez les contrôles (21248) ($p=2,28 \cdot 10^{-11}$)

Sa pénétrance est estimée à 11,2% (Rosenfeld et al., 2013)

C. Clinique

1- Délétion 16p11.2:

La délétion 16p11.2 BP2-BP3 est associée à des manifestations neuro-comportementales à type de déficit intellectuel d'intensité variable, des manifestations du spectre autistique, un retard de développement (Owen et al., 2018; Steinman et al., 2016 Moreno-De-Luca et al., 2015 Hanson et al., 2014). Une macrocéphalie peut apparaître après 2 ans.

Il existe un risque très important d'obésité (BMI > 95e percentile) en lien avec le rôle de *SH2B1* dans la signalisation de la voie de la Leptine (effet identique à une mutation du récepteur de la Leptine : résistance à la Leptine et à l'Insuline, polyphagie, Diabète Non Insulino Dépendant de type II) (Gimeno-Ferrer et al., 2019; Owen et al., 2018; D'Angelo et al., 2018 Walters et al., 2010)

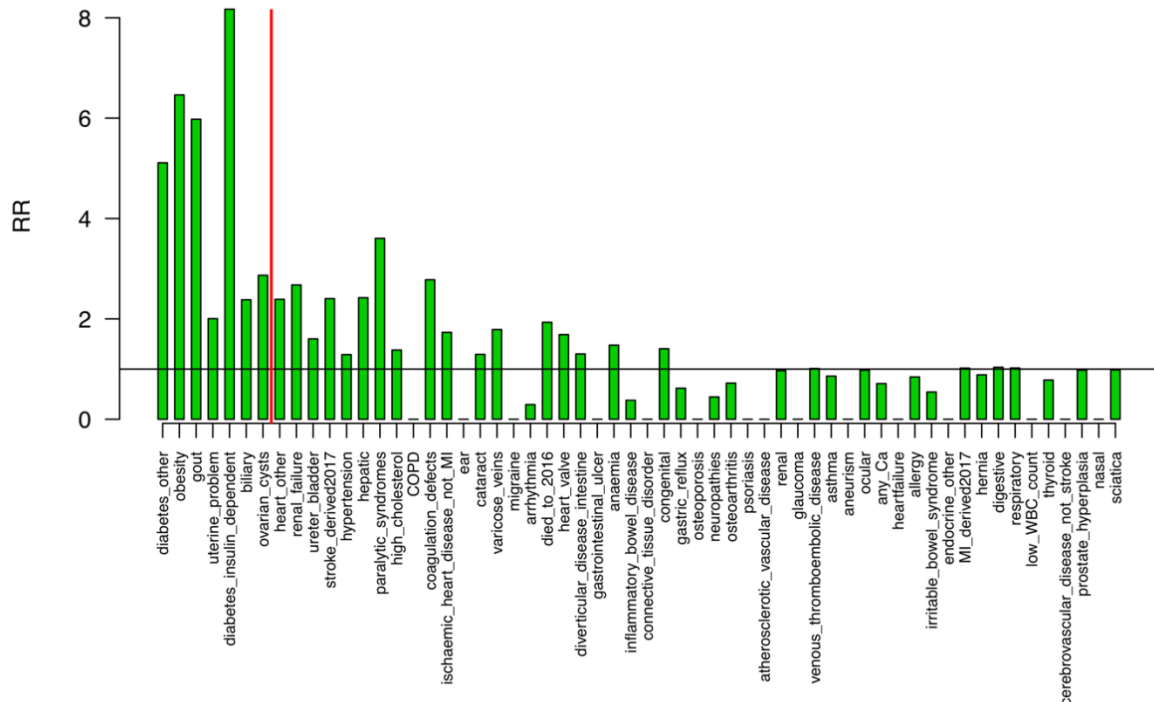


Figure 1 Risque relatif de différents phénotypes associés à la microdélétion 16p11.2 distale (https://kirov.psychm.cf.ac.uk/Medical_phenotypes_by_pathogenic_CNVs/16p11.2distal_del.pdf)

2- Duplication 16p11.2 :

La duplication est associée à un risque plus faible des mêmes manifestations neuro comportementales, troubles autistiques, ADHD, retard de langage (D'Angelo et al., 2016 Steinman et al., 2016)

Elle peut être associée à des malformations diverses : fentes labio-palatines, anomalies cardiaques, scoliose (30% de pénétrance de la scoliose chez les patients avec microduplication 16p11.2 (x4 par rapport aux contrôles)) (Sadler et al., 2019). 1% des scolioses idiopathiques seraient dues à une microduplication 16p11.2 BP2-BP3.

Un petit poids peut également être rapporté.

D. Gènes impliqués

SH2B1 appartient à une famille de protéines de liaison au récepteur des Immunoglobuline E dont il existe deux autres types, SH2B2 et SH2B3. Ces protéines ont une structure commune avec un domaine SH2, un domaine PH (Pleckstrin Homology), un domaine de dimérisation et plusieurs domaines riches en Proline. Il existe quatre isoformes de SH2B1 d'expression ubiquitaire et qui jouent un rôle dans la transmission du signal dans les voies de l'homéostasie énergétique, du contrôle du poids et du métabolisme du glucose.

Par ailleurs, *SH2B1* est impliqué dans les cancers du poumon et les cancers digestifs ou sa surexpression constitue un facteur de mauvais pronostic. (Cheng et al., 2020)

E. Conclusion et résumé analytique

1- Délétion 16p11.2:

Délétion très pénétrante, surreprésentée chez les patients avec DI/ TSA/RD, malgré tout souvent héritée.
Risque d'obésité +++

2- Duplication 16p11.2:

Duplication peu pénétrante, pas de surreprésentation significative pour les patients DI/TSA/RD, mais sur représentation ++ en cas de scoliose (risque x4)

Conclusion :

Délétion 16p11.2 distale	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
Duplication 16p11.2 distale	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable

Proposition de commentaire pour la délétion

Présence d'une délétion interstitielle hétérozygote en 16p11.2, d'une taille de 220 kb, contenant

9 gènes OMIM dont le gène *SH2B1*, parmi lesquels 4 impliqués en pathologie humaine (*TUFM*, *ATP2A1*, *CD19*, *LAT*). Cette délétion a été confirmée par FISH/qPCR.

Cette microdélétion récurrente (points de cassure BP2-BP3) est associée à des manifestations neuro comportementales à type de déficit intellectuel d'intensité variable, de troubles du spectre autistique et de retard du développement (Hanson, Ellen, et al. (2015), *Biol Psychiatry*, 77(9),785-793 ; Steinman,

Kyle J, et al. (2016), *Am J Med Genet A*, 170 (11), 2943-55). Ces manifestations d'expression variable peuvent donc participer au phénotype de votre patient. Par ailleurs, cette délétion est très fréquemment associée à une obésité et à des troubles métaboliques à type de Diabète de type II par résistance à la leptine (Gimeno-Ferrer, F, et al. (2019), *J Hum Genet*, 64 (3), 221-31; D'Angelo CS, et al. , *Mol Cytogenet*. 2018;11:14).

Une enquête familiale est nécessaire pour rechercher le caractère de novo ou hérité de ce CNV et une consultation de conseil génétique est recommandée.

Proposition de commentaire pour la duplication

Présence d'une duplication interstitielle hétérozygote de la région 16p11.2, d'une taille de 220 kb, contenant 9 gènes OMIM dont le gène *SH2B1*, parmi lesquels 4 impliqués en pathologie humaine (*TUFM, ATP2A1, CD19, LAT*). Cette duplication a été confirmée par qPCR et l'hybridation in situ avec le BAC CTD-2274H13 confirme l'absence d'insertion sur un autre locus.

Cette microduplication récurrente (points de cassure BP2-BP3) est associée à un risque faible de manifestations neuro-comportementales à type de retard de développement en général modéré, de troubles du spectre autistique et de déficit de l'attention avec hyperactivité (D'Angelo, Debra, et al. (2016), *JAMA Psychiatry*, 73 (1), 20-30). Ces manifestations d'expression variable peuvent donc participer au phénotype de votre patient. Par ailleurs, cette duplication est associée dans 30% des cas à une scoliose plus ou moins marquée, qui doit être recherchée (Sadler, B, et al. (2019), *J Med Genet*, 56 (7), 427-433).

Une enquête familiale est nécessaire pour rechercher le caractère de novo ou hérité de ce CNV et une consultation de conseil génétique est recommandée.

Références

- 1- Moreno-De-Luca, Andres, et al. (2015), «The role of parental cognitive, behavioral, and motor profiles in clinical variability in individuals with chromosome 16p11.2 deletions.», *JAMA Psychiatry*, 72 (2), 119-26.
- 2- Bachmann-Gagescu, R, et al. (2010), «Recurrent 200-kb deletions of 16p11.2 that include the SH2B1 gene are associated with developmental delay and obesity.», *Genet Med*, 12 (10), 641-47.
- 3- Barge-Schaapveld, Daniela Q C M, et al. (2011), «The atypical 16p11.2 deletion: a not so atypical microdeletion syndrome?», *Am J Med Genet A*, 155A (5), 1066-72.
- 4- Bochukova, EG, et al. (2010), «Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity.», *Nature*, 463 (7281), 666-70.
- 5- Cheng, Y, C Duan, and C Zhang (2020), «New perspective on SH2B1: An accelerator of cancer progression.», *Biomed Pharmacother*, 121 109651.
- 6- Crawford, K, et al. (2019), «Medical consequences of pathogenic CNVs in adults: analysis of the UK Biobank.», *J Med Genet*, 56 (3), 131-38.
- 7- D'Angelo, CS, et al. (2018), «Chromosomal microarray analysis in the genetic evaluation of 279 patients with syndromic obesity.», *Mol Cytogenet*, 11 14.
- 8- D'Angelo, Debra, et al. (2016), «Defining the Effect of the 16p11.2 Duplication on Cognition, Behavior, and Medical Comorbidities.», *JAMA Psychiatry*, 73 (1), 20-30.
- 9- Gimeno-Ferrer, F, et al. (2019), «The effect of copy number variations in chromosome 16p on body weight in patients with intellectual disability.», *J Hum Genet*, 64 (3), 221-31.
- 10- Hanson, Ellen, et al. (2015), «The Cognitive and Behavioral Phenotype of the 16p11.2 Deletion in a Clinically Ascertained Population.», *Biol Psychiatry*, 77(9),785-793
- 11- Owen, D, et al. (2018), «Effects of pathogenic CNVs on physical traits in participants of the UK Biobank.», *BMC Genomics*, 19 (1), 867.
- 12- Rosenfeld, Jill A, et al. (2013), «Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations.», *Genet Med*, 15 (6), 478-81.
- 13- Sadler, B, et al. (2019), «Distal chromosome 16p11.2 duplications containing SH2B1 in patients with scoliosis.», *J Med Genet*, 56 (7), 427-433.

- 14- Steinman, Kyle J, et al. (2016), «16p11.2 deletion and duplication: Characterizing neurologic phenotypes in a large clinically ascertained cohort.», *Am J Med Genet A*, 170 (11), 2943-55.
- 15- Vuillaume, ML, et al. (2014), «New candidate loci identified by array-CGH in a cohort of 100 children presenting with syndromic obesity.», *Am J Med Genet A*, 164A (8), 1965-75.
- 16- Walters, R. G., et al. (2010), «A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2», *Nature*, 463 (7281), 671-75.

➤ CNVs en 16p11.2 proximal

A-C Tabet, 2022

A/ Architecture de la région

5- Organisation structurale

Le chromosome 16 est particulièrement enrichi en LCRs favorisant les réarrangements génomiques récurrents par NAHR. Plusieurs syndromes microdélétionnels récurrents ont été décrits en 16p (Fig 1.)



Fig 1 : Les syndromes récurrents en 16p

6- Type de remaniements

La bande chromosomique 16p11.2 (chr16:28,100,001-34,600,000) a une taille de 6,5 Mb et comporte au moins 5 duplions, habituellement nommés de BP1 à BP5.

On décrit plusieurs syndromes microdélétionnels/duplicationnels récurrents dans la région p11.2 (Fig 2). Le syndrome microdélétionnel/microduplicationnel **16p11.2 proximal** concerne la région comprise entre BP4 et BP5 (29,5-30,1 Mb), a une taille d'environ 600 kb.

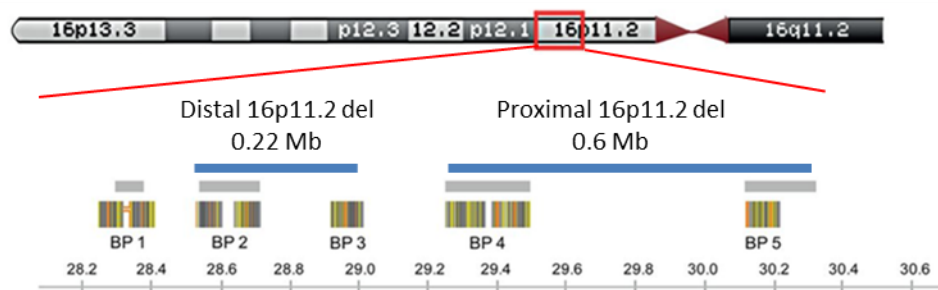


Fig 2 : Délétions 16p11.2 distale et proximale

B/ Données épidémiologiques

3- Microdélétions 16p11.2

Dès 2008, plusieurs études rapportaient une fréquence de cette microdélétion d'environ 1% chez les patients atteints de troubles du neurodéveloppement^{1,2} alors qu'elle était peu retrouvée chez les témoins². Sur de plus grandes cohortes, la fréquence est finalement estimée à 0.6 % des patients présentant une déficience intellectuelle avec ou sans malformations associées^{3,4}, elle est d'environ 0.7% dans des cohortes de patients avec obésité⁵. Cette microdélétion est également retrouvée dans des populations d'individus dits contrôles^{6,7}.

Cette micro délétion survient **le plus souvent *de novo* (70.2%)** mais peut également être héritée de parents asymptomatiques ou modérément atteints⁸. Lorsqu'elle est *de novo*, il existe un biais de survenue en faveur de l'origine maternelle du remaniement, dans 89 % des cas, la microdélétion *de novo* surviendrait sur l'allèle maternel, de plus il existerait dans ces cas, une probabilité plus grande d'observer un autre microremaniement associé⁹. Lorsqu'elle est héritée, il n'existe pas de biais d'origine parentale.

La pénétrance de cette microdélétion est estimée à 47 %⁷.

4- Microduplications 16p11.2

Dans l'étude de Rosenfeld et al, (2013) la fréquence des microduplications chez les patients est de 0.28% (93/33226) alors qu'elle n'est que de 0.04% (9/22246) chez les contrôles¹⁰. La duplication a été identifiée dans des cohortes de patients atteints de schizophrénie avec une fréquence de 0.35 % alors qu'elle n'était que de 0.03 % chez les individus contrôles de l'étude¹¹

Cette microduplication est héritée dans plus de 70% des cas¹². La pénétrance est estimée dans cette étude à environ 27%¹².

C/ Clinique

4- Microdélétions 16p11.2

- *Pathologie neurodéveloppementale :*

Le phénotype variable associe au premier plan des troubles du neurodéveloppement de sévérité variables.

Les symptômes les plus constants sont des troubles du langage présents dans 70% des cas, des difficultés de coordination motrice (60%) et une déficience intellectuelle présente dans 20% des cas. Objectivement, les patients ont déviation de -1.8 DS de point de QI comparé à leurs frères et sœurs non atteints et leurs parents. Les troubles neuropsychiatriques en particulier les troubles de l'attention et hyperactivité et les troubles du spectre de l'autisme concerne environ 20% des patients¹⁰. Les garçons seraient plus à risque de développer un trouble neurodéveloppemental plus sévère¹³.

- Dysmorphie :

La dysmorphie est peu spécifique, associant macrocéphalie, front large, micrognathie, hypertélorisme, et un aplatissement de l'étage moyen de la face¹⁴. Une fossette sacrée peut également être présente¹⁵.

Alors que le périmètre cérébral est plutôt bas à la naissance, il peut exister une macrocéphalie post natale survenant autour de 2 ans. La macrocéphalie concerne environ 17% des patients⁷.

- Tendance à l'obésité

Les patients présentent une tendance à l'obésité pouvant être présente dans environ 50% des cas^{5,16}

L'obésité et l'augmentation de l'indice de masse corporelle surviennent dans l'enfance plus ou moins associés à une hyperphagie. A l'âge adulte, 75 % des patients sont obèses¹⁰.

- Atteinte neurologique

Les patients peuvent présenter une hypotonie des membres et du tronc et une tendance à l'hyporeflexie¹⁵. Une épilepsie peut exister dans environ 25% des cas^{15,17}. Dans 54% des cas, l'EEG peut être anormal¹⁵. Dans environ 20% des cas, des anomalies cérébrales morphologiques peuvent être mises en évidence à l'IRM à type de Chiari de type I ou d'ectopie des amygdales cérébelleuses¹⁵.

- Malformations congénitales

Des malformations congénitales ont été rapportées à type de cardiopathies, scoliose en relation avec des anomalies vertébrales, anomalies ORL. Les anomalies vertébrales seraient présentes chez environ 20% des patients⁷.

Les anomalies génitales sont rares¹⁸

- Anomalie hématologique

Une anémie peut être observée chez les patients porteurs du fait de la délétion du gène *BOLA2*¹⁹

- Autre

La délétion 16p11.2 est associée à un risque de développement d'un neuroblastome (odds ratio 13.9)²⁰

7- Microduplications 16p11.2

Le phénotype associé aux microduplications réciproques est également un phénotype neurodéveloppemental non spécifique associant TSA, DI, TDHA et épilepsie. Il semble que les atteintes soient moins sévères que chez les patients porteurs de microdélétions, en particulier concernant les troubles du langage et de la motricité fine¹⁵. Concernant les troubles neuropsychiatriques, la fréquence des troubles du spectre autistique est similaire à la fréquence observée chez les individus porteurs de délétion 16p11.2 alors que le risque de développer d'autres troubles psychiatriques est plus élevé en cas de duplications (TDAH, Psychose...) ¹³. Elle associe également des éléments phénotypiques en miroir, en particulier augmentation du risque d'insuffisance pondérale, microcéphalie et hyperréflexie. Une fossette sacrée peut s'observer avec une même fréquence que chez les patients porteurs de microdélétion¹⁵

L'IRM cérébral peut retrouver des anomalies morphologiques dans plus de la moitié des cas à type d'anomalies de la substance blanche cérébrale, du corpus calleux ainsi qu'une hypertrophie ventriculaire¹⁵.

D/ Gènes impliqués et/ou candidats

Aucun gène n'est responsable du syndrome qui répond à un modèle oligogénique²¹. Cette région contient 29 gènes dont *TBX6* (* 602427), *KIF22* (*603213), *PRRT2* (*614386), *ALDOA* (*103850), *KCTD13* (* 608947), *BOLA2* (* 613182) et *MAPK3* (* 601795).

Des études sur le Zebrafish montrent que *KCTD13* pourrait être un bon gène candidat dans le phénotype neurodéveloppemental^{22,23}. Des études récentes ont été menées sur des modèles murins confirmant l'implication de *KCTD13* dans les troubles neurocognitifs, les effets sur le volume cérébral suivraient un modèle oligogénique²⁴.

Le gène *PRRT2* serait responsable de l'épilepsie. Des mutations du gène ont également été impliquées dans des formes familiales de convulsions infantiles bénignes ainsi que dans le syndrome de convulsions infantiles-choréoathétose^{25,26}.

Le gène *TBX6* est également inclus dans la région délétée. La présence d'une délétion et d'un allèle hypomorphe sur l'allèle résiduel est responsable de dysostose spondylocostale^{27,28}. Les anomalies génitourinaires observées dans le syndrome pourraient être liées à l'hypoplasie de *TBX6*.

De façon plus récente, il a été montré que le gène *LAT* inclus dans la région 16p11.2 distale (entre BP2 et BP3), pourrait intervenir dans la dérégulation des gènes de la région proximale²³.

E/ Conclusion et résumé analytique**3- Microdélétions 16p11.2**

La microdélétion 16p11.2 proximale est une variation **de pénétrance incomplète et d'expressivité variable**, dont le phénotype peut être modulé par des variations additionnelles ou un environnement génétique peu favorable. Dans un **contexte de pathologie du neurodéveloppement avérée**, elle doit être considérée comme **contribuant au phénotype anormal du patient**. Dans ces familles, l'opportunité d'un diagnostic prénatal peut se discuter²⁹.

Découverte fortuitement en diagnostic prénatal, cette variation doit être **considérée comme un facteur de susceptibilité aux troubles du neurodéveloppement**. Compte tenu de la grande hétérogénéité clinique du trouble associé, elle ne peut justifier d'une interruption thérapeutique de grossesse.

4- Microduplications 16p11.2

Les microduplications 16p11.2 proximales sont moins fréquentes et moins pénétrantes que les délétions. Elles sont plus volontiers héritées de parents asymptomatiques. Il s'agit donc d'une **variation de pénétrance incomplète et d'expressivité variable devant être considérée comme un facteur de susceptibilité aux troubles du neurodéveloppement**.

délétion 16p11.2 proximale	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
duplication 16p11.2 proximale	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable

F/ Références

- Weiss, L. a *et al.* Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N. Engl. J. Med.* **358**, 667–675 (2008).
- Marshall, C. R. *et al.* Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder. *Am. J. Hum. Genet.* (2008). doi:10.1016/j.ajhg.2007.12.009
- Bijlsma, E. K. *et al.* Extending the phenotype of recurrent rearrangements of 16p11.2: Deletions in mentally retarded patients without autism and in normal individuals. *Eur. J. Med. Genet.* (2009). doi:10.1016/j.ejmg.2009.03.006
- Redaelli, S. *et al.* Refining the phenotype of recurrent rearrangements of chromosome 16. *Int. J. Mol. Sci.* (2019). doi:10.3390/ijms20051095
- Walters, R. G. *et al.* A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature* **463**, 671–5 (2010).
- Stefansson, H. *et al.* CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature* (2014). doi:10.1038/nature12818
- Rosenfeld, J. A., Coe, B. P., Eichler, E. E., Cuckle, H. & Shaffer, L. G. Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations. *Genet. Med.* (2013). doi:10.1038/gim.2012.164
- Rosenfeld, J. A. *et al.* Speech delays and behavioral problems are the predominant features in individuals with developmental delays and 16p11.2 microdeletions and microduplications. *J. Neurodev. Disord.* (2010). doi:10.1007/s11689-009-9037-4
- Duyzend, M. H. *et al.* Maternal Modifiers and Parent-of-Origin Bias of the Autism-Associated 16p11.2 CNV. *Am. J. Hum. Genet.* (2016). doi:10.1016/j.ajhg.2015.11.017
- Chung, W. K., Roberts, T. P., Sherr, E. H., Snyder, L. A. G. & Spiro, J. E. 16p11.2 deletion syndrome. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **68**, 49–56 (2021).
- Rees, E. *et al.* Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br. J. Psychiatry* (2014). doi:10.1192/bjp.bp.113.131052
- D'Angelo, D. *et al.* Defining the effect of the 16p11.2 duplication on cognition, behavior, and medical comorbidities. *JAMA Psychiatry* (2016). doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2123
- Niarchou, M. *et al.* Psychiatric disorders in children with 16p11.2 deletion and duplication. *Transl. Psychiatry* (2019). doi:10.1038/s41398-018-0339-8
- Shinawi, M. *et al.* Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. *J. Med. Genet.* (2010). doi:10.1136/jmg.2009.073015
- Steinman, K. J. *et al.* 16p11.2 deletion and duplication: Characterizing neurologic phenotypes in a large clinically ascertained cohort. *Am. J. Med. Genet. A* **170**, 2943–2955 (2016).
- Bochukova, E. G. *et al.* Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* **463**, 666–670 (2010).
- Zufferey, F. *et al.* A 600 kb deletion syndrome at 16p11.2 leads to energy imbalance and neuropsychiatric disorders. *J. Med. Genet.* (2012). doi:10.1136/jmedgenet-2012-101203
- Gatti, M. *et al.* Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser Syndrome and 16p11.2 Recurrent Microdeletion: A Case Report and Review of the Literature. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* (2018). doi:10.1016/j.jpag.2018.04.003
- Giannuzzi, G. *et al.* The Human-Specific BOLA2 Duplication Modifies Iron Homeostasis and

- Anemia Predisposition in Chromosome 16p11.2 Autism Individuals. *Am. J. Hum. Genet.* (2019). doi:10.1016/j.ajhg.2019.09.023
20. Egolf, L. E. *et al.* Germline 16p11.2 Microdeletion Predisposes to Neuroblastoma. *Am. J. Hum. Genet.* (2019). doi:10.1016/j.ajhg.2019.07.020
 21. Qiu, Y. *et al.* Oligogenic Effects of 16p11.2 Copy-Number Variation on Craniofacial Development. *Cell Rep.* (2019). doi:10.1016/j.celrep.2019.08.071
 22. Golzio, C. *et al.* KCTD13 is a major driver of mirrored neuroanatomical phenotypes of the 16p11.2 copy number variant. *Nature* **485**, 363–367 (2012).
 23. Loviglio, M. N. *et al.* The Immune Signaling Adaptor LAT Contributes to the Neuroanatomical Phenotype of 16p11.2 BP2-BP3 CNVs. *Am. J. Hum. Genet.* (2017). doi:10.1016/j.ajhg.2017.08.016
 24. Arbogast, T. *et al.* Kctd13-deficient mice display short-term memory impairment and sex-dependent genetic interactions. *Hum. Mol. Genet.* **28**, 1474–1486 (2019).
 25. Chen, W. J. *et al.* Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat. Genet.* (2011). doi:10.1038/ng.1008
 26. Heron, S. E. *et al.* PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* (2012). doi:10.1016/j.ajhg.2011.12.003
 27. Lefebvre, M. *et al.* Autosomal recessive variations of TBX6, from congenital scoliosis to spondylocostal dysostosis. *Clin. Genet.* (2017). doi:10.1111/cge.12918
 28. Wu, N. *et al.* TBX6 null variants and a common hypomorphic allele in congenital scoliosis. *N. Engl. J. Med.* (2015). doi:10.1056/NEJMoa1406829
 29. Taylor, C. M. *et al.* 16p11 . 2 Recurrent Deletion Summary Genetic counseling Suggestive Findings. *Gene Rev.* 1–21 (2022).

➤ CNVs en 17q12

C.Rooryck-Thambo, 2022

A/ Architecture de la région

Les tailles des délétions et des duplications récurrentes en 17q12 vont de 1,3 Mb à 1,9 Mb, incluant 14 à 19 gènes dont le gène *HNF1B* (Hepatocyte Nuclear transcription Factor 1B), médiées par mécanisme NAHR (région flanquée de duplications segmentaires). Il s'agit du locus nommé « RCAD » pour « Renal Cysts and Diabetes » en rapport avec le phénotype associé à la délétion. Un phénotype similaire a été observé associé à des variants ponctuels du gène *HNF1B*.

B/ Données épidémiologiques

1- Délétion 17q12

- Premières études

Les délétions de ce locus ont été décrites pour la première fois en 2005 chez neuf patients avec diabète MODY, puis en 2007 chez 8 enfants avec atteinte rénale +/- diabète. Tous ces patients étaient décrits avec un développement cognitif normal (Bellanné-Chantelot et al. 2005, Mefford et al. 2007).

Par ailleurs, la délétion 17q12 est l'une des dix plus fréquentes délétions identifiées parmi les patients avec DI et troubles neuropsychiatriques de l'étude de Moreno-De-Luca : 18/15 749 patients, incluant des autismes sévères, contre 0/4 519 contrôles (7/8 délétions documentées étaient de novo, et une héritée d'une mère bipolaire avec syndrome RCAD, 8 de ces patients avaient une DI). L'étude de suivi sur d'autres patients avec autisme et schizophrénie a identifié la délétion 17q12 chez 6/7 522 patients contre 0/47 929 contrôles. Ces auteurs concluent que la délétion 17q12 est pathogène, à forte pénétrance, conférant un haut risque, statistiquement significatif, d'autisme, de schizophrénie, et un risque augmenté pour d'autres troubles psychiatriques comme le trouble bipolaire (Moreno-De-Luca et al. 2010; Kaminsky et al. 2011).

- Délétion 17q12 et troubles neurodéveloppementaux : dernières études

Le biais de recrutement des patients est souvent énoncé pour expliquer l'expressivité variable de cette délétion 17q12 et notamment la présence ou non de l'atteinte neurocognitive.

Dubois-Laforgue et al. 2017 décrivent une déficience intellectuelle ou des difficultés d'apprentissage chez 22% des patients, sur une cohorte de 107 adultes avec diabète lié au gène *HNF1B* (mutation ou délétion) ; cette fréquence étant plus importante que chez les autres patients diabétiques.

Huguet et al. 2018 étudient l'effet de la taille de plusieurs CNVs, dont la délétion récurrente en 17q12, sur le QI des patients. D'après un modèle de régression linéaire avec annotation fonctionnelle des gènes, la délétion récurrente 17q12 entraînerait une perte de 11.5 points de QI (« full scale »), -32.5 points sur le QI Verbal, et - 24.5 sur le QI de Performance.

Laliève et al. 2019 décrivent le profil neuropsychologique de 178 enfants avec atteinte rénale et anomalie de *HNF1B*, dont 119 porteurs d'une délétion : seulement 12,7% de ces patients porteurs d'une délétion n'ont pas une scolarité autonome normale versus 3,6% des patients avec une mutation ponctuelle dans le gène *HNF1B*.

La délétion 17q12 survient *de novo* dans environ 70% des cas d'après Mitchel et al. 2016. Une étude norvégienne portant sur 12252 trios père-mère-enfant analysés en ACPA estime la prévalence des délétions 17q12 à 1/4000 (3/12,252), toutes survenues *de novo* (Smajlagić D et al. 2021).

Les données de pénétrance globale de cette délétion ont été estimées à 88% par Cooper (sur 15 767 cas et 8 329 contrôles) (Cooper et al. 2011), puis à 34.4% (13.7-70.0) par Rosenfeld, (sur 33 226 cas et 22 246 contrôles) (Rosenfeld et al. 2013).

2- Duplication 17q12

Dans l'étude princeps, des duplications en 17q12 ont été identifiées chez 3 patients avec DI et épilepsie (dont 2 héritées de parents sains) (Mefford et al. 2007). La duplication 17q12 était identifiée chez 21/15749 patients avec DI et troubles neuropsychiatriques (héritée 7/11) versus 2/4519 contrôles (Moreno-De-Luca et al. 2010).

Plus tard, la description clinique de la duplication 17q12 s'est enrichie notamment d'anomalies rénales et d'atrésies de l'œsophage (Faguer et al. 2011).

L'étude de Kaminsky et al. 2011, portant sur 15,749 patients ISCA et 10,118 contrôles, classe cette duplication 17q12 comme pathogène (21 cas versus 4 contrôles, p value = 0.022 et fréquence 1/750 cas). La duplication 17q12 est héritée d'un parent dans 90% des cas (Mitchel et al. 2016).

Une étude norvégienne portant sur 12252 trios père-mère-enfant analysés en ACPA estime la prévalence des duplications 17q12 à 1/6000 (2/12252), toutes héritées d'un parent (Smajlagić D et al. 2021).

Les données de pénétrance ont été estimées à 86% selon Cooper, puis à 21.1% (10.6-39.5) selon Rosenfeld (Cooper et al. 2011; Rosenfeld et al. 2013).

C/ Clinique

1- Délétion 17q12

Les fréquences des signes cliniques décrits ci-dessous sont issues d'une mini-revue de 361 cas avec délétion 17q12 (Roehlen et al. 2018), complétées par *Genereviews*.

Les atteintes rénales sont très diverses et de sévérité variable et peuvent toucher le parenchyme rénal et/ou les voies urinaires. Elles peuvent être détectées en anténatal mais aussi à l'âge pédiatrique ou à l'âge adulte.

- reins hyperéchogènes ou kystiques en anténatal
- néphropathie chez la quasi-totalité des adultes (>90%)
- insuffisance rénale chronique (41%), kystes rénaux et anomalies tubulaires
- cancer chromophile du rein (rare)

Les atteintes pancréatiques incluent le diabète MODY5 (63%), l'insuffisance pancréatique exocrine (69%), et l'hypoplasie ou aplasie pancréatique (52%)

Autres atteintes

- atteintes neurodéveloppementales : difficultés scolaires (58%), troubles « dys », troubles du spectre autistique ou schizophrénie (27%), TADAH, DI légère à modérée
- hyperparathyroïdie (>50%)
- atteintes hépatiques (48%) (cholestase)
- anomalies ophtalmologiques (41%) : strabisme, nystagmus, colobome, cataracte
- anomalies du tractus génital (25-30%) : utérus bicorne / hypospadias, cryptorchidie
- dysmorphie faciale modérée (front haut, yeux enfoncés, épicanthus..)

Approche anténatale :

S. Decramer a décrit les délétions de *TCF2* comme l'étiologie la plus fréquente des reins hyperéchogènes bilatéraux fœtaux (Decramer et al. 2007). Les facteurs pronostiques rénaux incluent la taille des reins et différenciation cortico-médullaire et la quantité de LA.

Une étude prospective sur une cohorte anténatale de reins hyperéchogènes a conclu, de manière alarmante, à une forte corrélation entre les reins hyperéchogènes et le risque de troubles du spectre autistique, mais elle ne concernait que 6 enfants suivis à 3-4 ans : 3 avec autisme et 3 avec développement normal (Gilboa et al. 2016).

Une étude récente insiste sur l'intérêt de la recherche des anomalies de *HNF1B* autant en prénatal qu'en post-natal, ainsi qu'une standardisation des signes cliniques rapportés, afin d'améliorer les corrélations génotype/phénotype. Selon les auteurs, la délétion récurrente du locus 17q12 est plus volontiers associée aux troubles neurodéveloppementaux que les mutations ponctuelles du gène *HNF1B* (Vasileiou et al. Prenat Diag 2019).

2- Duplication 17q12

L'atteinte liée à la duplication 17q12, bien qu'associée à une large spectre d'anomalies, apparaît globalement moins sévère que la délétion, avec pénétrance plus faible et expressivité très variable (Rasmussen et al. 2016).

Les fréquences des signes cliniques décrits ci-dessous sont estimées à partir de 86 patients (*Genereviews* incluant Mitchell et al. 2015).

Les atteintes neurodéveloppementales constituent les atteintes les plus fréquemment décrites pour ce variant: hypotonie (73%), DI (71%), retard de langage (61%), retard moteur (49%), troubles du comportement (62%), épilepsie (36%). Les capacités intellectuelles vont de normales à DI sévère. Les troubles comportementaux et psychiatriques observés sont des troubles du spectre autistique, de la schizophrénie et des anomalies comportementales (agressivité, automutilation et troubles compulsifs). L'IRM cérébrale révèle chez certains patients une dysplasie corticale focale, une agénésie du corps calleux, dilatation ventriculaire, leucomalacie périventriculaire et une schizencéphalie (Milone et al. 2021).

Les autres atteintes

- microcéphalie (41%)
- atteintes ophtalmologiques : cataracte, microphthalmie, colobome (28%)
- atteintes rénales : reins en fer à cheval, les kystes rénaux et les reins hypoplasiques (26%)
- endocrinopathies : diabète insipide ou type 2 (26%)
- retard staturo-pondéral (21%)
- cardiopathies : CIV (14%)
- surpoids (13%)

D/ Gènes impliqués et/ou candidats :

Des variants ponctuels dans le gène *HNF1B* entraînent le diabète MODY5 (maturity-onset diabetes of the young 5), correspondant à 2 à 6% des MODY, associé à des atteintes extra-pancréatiques. La majorité des patients décrits avec délétion du gène *HNF1B* ont en fait la délétion récurrente de 1.3 Mb en 17q12 (Laffargue et al. 2015). Des auteurs ont comparé les patients avec variant nucléotidique dans *HNF1B* et délétions de 1.3 Mb en 17q12 montrant que seuls les patients porteurs de la délétion 17q12 avaient des troubles neuropsychologiques et donc que *HNF1B* n'était pas impliqué dans ce phénotype (Clissold et al. 2016). D'autres gènes candidats ont été évoqués pour les troubles neuropsychologiques : *LHX1*, *ACACA*, *GGNBP2*, *SYNRG* (Rasmussen et al. 2016, Milone et al. 2021).

E/ Conclusion & résumé analytique :**1- Délétion 17q12**

La délétion 17q12 représente un CNV pathogène pour les atteintes rénales et pancréatiques et représente un facteur de susceptibilité pour les troubles neurodéveloppementaux dont la fréquence et la sévérité varient considérablement d'une série à l'autre. Ces différences sont probablement liées (1) aux différentes portes d'entrée phénotypiques (2) aux différences d'âge des patients inclus dans les cohortes (3) à des phénotypes neuro-psychiatriques souvent peu ou mal caractérisés.

Proposition de résumé analytique : Délétion hétérozygote interstitielle de 1,4 Mb en 17q12 comprenant 14 gènes OMIM dont *HNF1B* (aussi appelé *TCF2* - OMIM #189907), correspondant au syndrome microdélétionnel récurrent autosomique dominant « RCAD » (Renal Cysts And Diabetes Syndrome – OMIM 614527). Cette délétion est associée à des malformations et une dysfonction rénales de gravité variable, un diabète de type MODY5 (Maturity-Onset Diabetes of the Young type 5), une atteinte hépatique, une hyperparathyroïdie, un retard de développement psychomoteur, des difficultés scolaires et plus rarement à des anomalies génitales, une dysmorphie faciale modérée, et des troubles psychiatriques (revue : Roehlen et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018). Concernant l'atteinte neurodéveloppementale, ce variant est considéré à pénétrance incomplète et expressivité variable. Cette délétion est impliquée dans le phénotype de ce patient. L'analyse du prélèvement des parents est recommandée afin de préciser le conseil génétique.

2-Duplication 17q12

La duplication 17q12 représente un facteur de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux.

Proposition de résumé analytique : Duplication hétérozygote interstitielle de 1,4 Mb en 17q12 comprenant 14 gènes OMIM, correspondant au syndrome microduplicationnel récurrent autosomique dominant OMIM 614526. Cette duplication a été associée à un large spectre d'atteintes incluant des troubles neurodéveloppementaux à type d'hypotonie, retard psychomoteur, retard de langage, déficience intellectuelle, troubles du comportement, épilepsie, avec une pénétrance incomplète et expressivité très variable (la majorité de ces duplications 17q12 est héritée de parents non atteints). Plus rarement une microcéphalie, des atteintes ophtalmologiques, des atteintes rénales ou endocriniennes ont été décrites (Mitchell et al. *Am J Med Genet* 2015, Rasmussen et al. *Am J Med Genet* 2016, Mefford H *GeneReviews* 2016, Milone et al. *Genes* 2021). Cette duplication peut être impliquée dans le phénotype de ce patient. L'analyse du prélèvement des parents est recommandée afin de préciser le conseil génétique.

	Classe 5	Atteinte rénale et pancréatique
délétion 17q12	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
duplication 17q12	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable

F/ Références :

1. Bellanne-Chantelot, C., S. Clauin, D. Chauveau, P. Collin, M. Daumont, C. Douillard, D. Dubois-Laforgue, L. Dusselier, J. F. Gautier, M. Jadoul, M. Laloi-Michelin, L. Jacquesson, E. Larger, J. Louis, M. Nicolino, J. F. Subra, J. M. Wilhem, J. Young, G. Velho, and J. Timsit. 2005. "Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5." *Diabetes* 54(11):3126-32.
2. Clissold, R. L., C. Shaw-Smith, P. Turnpenny, B. Bunce, D. Bockenbauer, L. Kerecuk, S. Waller, P. Bowman, T. Ford, S. Ellard, A. T. Hattersley, and C. Bingham. 2016. "Chromosome 17q12 microdeletions but not intragenic HNF1B mutations link developmental kidney disease and psychiatric disorder." *Kidney Int* 90(1):203-11.
3. Cooper, G. M., B. P. Coe, S. Girirajan, J. A. Rosenfeld, T. H. Vu, C. Baker, C. Williams, H. Stalker, R. Hamid, V. Hannig, H. Abdel-Hamid, P. Bader, E. McCracken, D. Niyazov, K. Leppig, H. Thiese, M. Hummel, N. Alexander, J. Gorski, J. Kussmann, V. Shashi, K. Johnson, C. Rehder, B. C. Ballif, L. G. Shaffer, and E. E. Eichler. 2011. "A copy number variation morbidity map of developmental delay." *Nat Genet* 43(9):838-46.
4. Decramer, S., O. Parant, S. Beaufils, S. Clauin, C. Guillou, S. Kessler, J. Aziza, F. Bandin, J. P. Schanstra, and C. Bellanne-Chantelot. 2007. "Anomalies of the TCF2 gene are the main cause of fetal bilateral hyperechogenic kidneys." *J Am Soc Nephrol* 18(3):923-33.
5. Dubois-Laforgue, D., C. Bellanne-Chantelot, P. Charles, A. Jacquette, E. Larger, C. Ciangura, C. Saint-Martin, C. Rastel, B. Keren, and J. Timsit. 2017. "Intellectual disability in patients with MODY due to hepatocyte nuclear factor 1B (HNF1B) molecular defects." *Diabetes Metab* 43(1):89-92.
6. Faguer, S., N. Chassaing, F. Bandin, C. Prouheze, B. Arveiler, C. Rooryck, M. B. Nogier, D. Chauveau, P. Calvas, and S. Decramer. 2011. "A 17q12 chromosomal duplication associated with renal disease and esophageal atresia." *Eur J Med Genet* 54(4):e437-40.
7. Gilboa, Y., S. Perlman, N. Pode-Shakked, B. Pode-Shakked, A. Shrim, E. Azaria-Lahav, B. Dekel, H. Yonath, M. Berkenstadt, and R. Achiron. 2016. "Prenatal diagnosis of 17q12 deletion syndrome: from fetal hyperechogenic kidneys to high risk for autism." *Prenat Diagn* 36(11):1027-32.
8. Hugué, G., C. Schramm, E. Douard, L. Jiang, A. Labbe, F. Tihy, G. Mathonnet, S. Nizard, E. Lemyre, A. Mathieu, J. B. Poline, E. Loth, R. Toro, G. Schumann, P. Conrod, Z. Pausova, C. Greenwood, T. Paus, T. Bourgeron, and S. Jacquemont. 2018. "Measuring and Estimating the Effect Sizes of Copy Number Variants on General Intelligence in Community-Based Samples." *JAMA Psychiatry* 75(5):447-57.
9. Kaminsky, E. B., Kaul, V., Paschall, J., Church, D. M., Bunke, B., Kunig, D., Moreno-De-Luca, D., Moreno-De-Luca, A., Mülle, J. G., Warren, S. T., Richard, G., Compton, J. G., and 22 others. 2011. An evidence-based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. *Genet. Med.* 13: 777-784.
10. Laffargue, F., S. Bourthoumieu, B. Llanas, V. Baudouin, A. Lahoche, D. Morin, L. Bessenay, L. De Parscau, S. Cloarec, M. A. Delrue, E. Taupiac, E. Dizier, C. Laroche, C. Bahans, C. Yardin, D. Lacombe, and V. Guignonis. 2015. "Towards a new point of view on the phenotype of patients with a 17q12 microdeletion syndrome." *Arch Dis Child* 100(3):259-64.
11. Lalieve, F., S. Decramer, L. Heidet, V. Baudouin, A. Lahoche, B. Llanas, P. Cochat, J. Tenenbaum, M. P. Lavocat, P. Eckart, F. Broux, G. Roussey, S. Cloarec, I. Vrillon, O. Dunand, L. Bessenay, M. Tsimaratos, F. Nobili, C. Pietrement, L. De Parscau, V. Bonneville, N. Rodier, C. Saint-Martin, N. Chassaing, L. Michel-Calemard, V. Moriniere, C. Bellanne-Chantelot, C. Bahans, and V. Guignonis. 2019. "School level of children carrying a HNF1B variant or a deletion." *Eur J Hum Genet*.
12. Mefford, H. C., S. Clauin, A. J. Sharp, R. S. Moller, R. Ullmann, R. Kapur, D. Pinkel, G. M. Cooper, M. Ventura, H. H. Ropers, N. Tommerup, E. E. Eichler, and C. Bellanne-Chantelot. 2007. "Recurrent reciprocal genomic rearrangements of 17q12 are associated with renal disease, diabetes, and epilepsy." *Am J Hum Genet* 81(5):1057-69.
13. Mefford, H. 2016. 17q12 Recurrent Duplication. *GeneReviews*

14. Milone R, Tancredi R, Cosenza A, Ferrari AR, Scalise R, Cioni G, Battini R. 17q12 Recurrent Deletions and Duplications: Description of a Case Series with Neuropsychiatric Phenotype. *Genes (Basel)*. 2021 Oct 21;12(11):1660.
15. Mitchell E, Douglas A, Kjaegaard S, Callewaert B, Vanlander A, Janssens S, Lawson Yuen A, Skinner C, Failla P, Alberti A, Avola E, Fichera M, Kibaek M, Digilio MC, Hannibal MC, Den Hollander NS, Bizzarri V, Renieri A, Mencarelli MA, Fitzgerald T, Piazzolla S, Van Oudenhove E, Romano C, Schwartz C, Eichler EE, Slavotinek A, Escobar L, Rajan D, Crolla J, Carter N, Hodge JC, Mefford HC. Recurrent duplications of 17q12 associated with variable phenotypes. *Am J Med Genet A*. 2015;167A:3038–45.
16. Mitchel, M. W., D. Moreno-De-Luca, S. M. Myers, B. Finucane, D. H. Ledbetter, and C. L. Martin. 2016. "17q12 Recurrent Deletion Syndrome."
17. Moreno-De-Luca, D., J. G. Mulle, E. B. Kaminsky, S. J. Sanders, S. M. Myers, M. P. Adam, A. T. Pakula, N. J. Eisenhauer, K. Uhas, L. Weik, L. Guy, M. E. Care, C. F. Morel, C. Boni, B. A. Salbert, A. Chandrareddy, L. A. Demmer, E. W. Chow, U. Surti, S. Aradhya, D. L. Pickering, D. M. Golden, W. G. Sanger, E. Aston, A. R. Brothman, T. J. Gliem, E. C. Thorland, T. Ackley, R. Iyer, S. Huang, J. C. Barber, J. A. Crolla, S. T. Warren, C. L. Martin, and D. H. Ledbetter. 2010. "Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia." *Am J Hum Genet* 87(5):618-30.
18. Rasmussen, M., E. M. Vestergaard, J. Graakjaer, Y. Petkov, I. Bache, C. Fagerberg, M. Kibaek, D. Svaneby, O. B. Petersen, C. Brasch-Andersen, and L. Sunde. 2016. "17q12 deletion and duplication syndrome in Denmark-A clinical cohort of 38 patients and review of the literature." *Am J Med Genet A* 170(11):2934-42.
19. Roehlen, N., H. Hilger, F. Stock, B. Glaser, J. Guhl, A. Schmitt-Graeff, J. Seufert, and K. Laubner. 2018. "17q12 Deletion Syndrome as a Rare Cause for Diabetes Mellitus Type MODY5." *J Clin Endocrinol Metab* 103(10):3601-10.
20. Rosenfeld, J. A., B. P. Coe, E. E. Eichler, H. Cuckle, and L. G. Shaffer. 2013. "Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations." *Genet Med* 15(6):478-81.
21. Smajlagić D, Lavrichenko K, Berland S, Helgeland Ø, Knudsen GP, Vaudel M, Haavik J, Knappskog PM, Njølstad PR, Houge G, Johansson S. 2021. Population prevalence and inheritance pattern of recurrent CNVs associated with neurodevelopmental disorders in 12,252 newborns and their parents. *Eur J Hum Genet*. 2021 Jan;29(1):205-215.
22. Vasileiou, G., J. Hoyer, C. T. Thiel, J. Schaefer, M. Zapke, M. Krumbiegel, C. Kraus, M. Zweier, S. Uebe, A. B. Ekici, M. Schneider, M. Wiesener, A. Rauch, F. Faschingbauer, A. Reis, C. Zweier, and B. Popp. 2019. "Prenatal diagnosis of HNF1B-associated renal cysts: Need to differentiate intragenic variants from 17q 12 microdeletion syndrome?" *Prenat Diagn*. Nov;39(12):1136-1147.

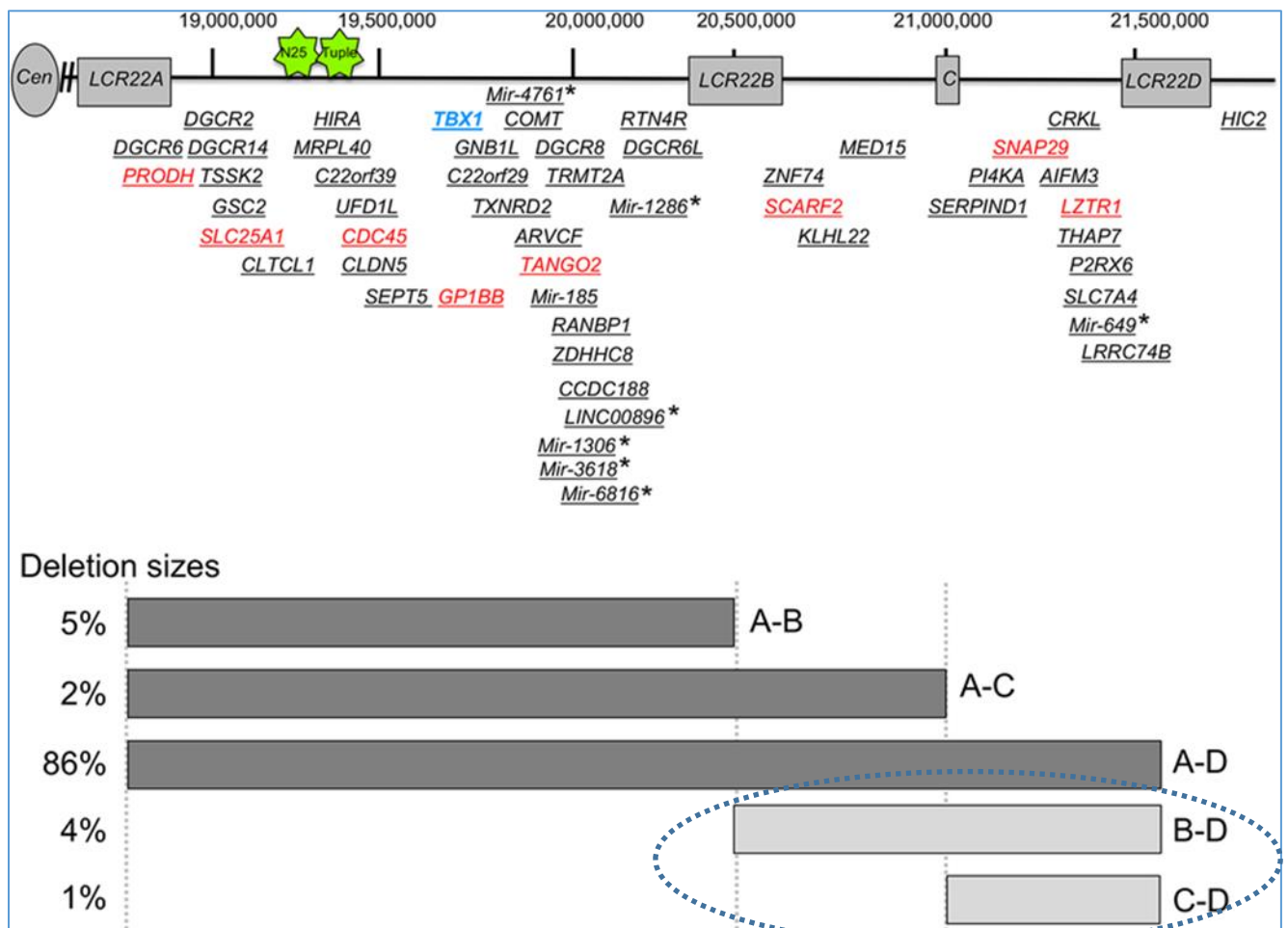
➤ CNVs en 22q11.2 : variations centrales

C. Missirian, 2022

A- Architecture de la région 22q11.2

1. Organisation structurelle de la région

Les microremaniements récurrents de la région chromosomiques 22q11.2 sont la conséquence de recombinaison homologue non allélique (NAHR) survenue entre les 8 LCR22 localisés dans la région chromosomique 22q11.21-22q11.23 (LCR22A-LCR22H) (B. Morrow et al¹, TH. Shaikh et al²).



2. Types de remaniements (nature, taille) et mécanisme de survenue

Les **microdélétions/microduplications centrales** sont la conséquence de recombinaison survenue entre les **LCRB22B et LCR22D** (20,731,987-21,465,672 (hg19): taille minimale du remaniement : 734 kb) ou **LCR22C et LCR22D** (21,092,339-21,465,672 (hg19): taille minimale du remaniement : 374 kb).

14 RefSeq gènes sont localisés entre les LCR22B-LCR22D :

- 4 gènes entre les LCR22B-LCR22C : *ZNF74*, *SCARF2* (syndrome de Van den Ende-Gupta, aut. récessif), *KLHL22*, *MED15*
- 10 gènes entre les LCR22C-LCR22D : *PI4KA* (polymicrogyrie bilatérale périsylvienne, hypoplasie cérébelleuse et arthrogrypose aut. récessif ; facteur de susceptibilité à la survenue de schizophrénie), *HCF2 (SERPIND1)* (thrombophilie), *SNAP29* (syndrome CEDNIK aut. récessif), *CRKL*, *AIFM3*, *LZTR1* (syndrome de Noonan), *THAP7*, *P2RXL1 (P2RX6)*, *SLC7A4*, *LRRC74B*

B- Données épidémiologiques

A la différence des microremaniements proximaux et distaux, les données de fréquence des microremaniements 22q11.2 centraux ne sont pas disponibles dans les cohortes de population contrôle versus population de patients avec troubles du neuro développement.

C- Clinique

1- Microdélétion 22q11.2 centrale

Le phénotype clinique associé à cette microdélétion est **variable** et le diagnostic est rarement évoqué sur la symptomatologie clinique. RD Burnside³ après avoir colligé les données de la littérature relatives à la microdélétion 22q11 centrale (45 observations) et associé 31 nouveaux patients rapporte les principaux signes cliniques observés dans ce syndrome, à savoir : retard de croissance (24%) avec microcéphalie, retard global de développement (24%) et déficiência intellectuelle/difficultés d'apprentissage (25%), dysmorphie craniofaciale peu spécifique (oreilles mal ourlées, fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, front proéminent), pathologie psychiatrique ou troubles du comportement (18%). Parmi les malformations, sont retrouvées les malformations cardiaques (20% : moins fréquentes que dans la microdélétion 22q11 LCR22A-LCR22D mais de type sensiblement identique : CIV, tétralogie de Fallot, interruption de l'arc aortique, malformations cono-troncales, CIA), les malformations rénales/urogénitales (19% : agénésie rénale unilatérale, rein en fer à cheval, kystes rénaux, hydronéphrose modérée, cryptorchidie) ; malformations squelettiques (18% : scoliose), malformations cérébrales (16%). Une sensibilité aux infections est rapportée (15% : otites récurrentes) bien que le profil immunologique soit différent de celui observé dans la microdélétion 22q11 LCR22A-LCR22D.

Les principales différences entre les microdélétions centrales et proximales (LCR22A-LCR22D) sont : une incidence plus faible pour : les malformations du palais (fente palatine, insuffisance vélaire : 7% vs 69%), l'hypocalcémie et l'hypoparathyroïdie, les malformations cardiaques (20% vs 74%), les troubles psychiatriques (18% vs 60%), le déficit immunitaire (15% vs 77%).

Ces microdélétions centrales sont **plus souvent héritées** (58%) que les microdélétions proximales LCR22A-LCR22D (10-16%) d'un **parent asymptomatique ou pauci symptomatique** (difficultés scolaires, dyslexie, retard de langage, épisodes psychotiques) (P. Rump et al⁴).

En situation de diagnostic prénatal, ces microdélétions centrales sont identifiées en raison d'un SAE, essentiellement des malformations rénales ou cérébrales. Leur caractère hérité est observé dans 75% des cas (RD Burnside³).

2- Microduplication 22q11.2 centrale

A la différence des microdélétions, les microduplications centrales sont **plus rarement rapportées** dans la littérature. La taille de ces microremaniements est par ailleurs variable, de 120 kb à 730 kb, ne coïncidant pas obligatoirement avec la distance séparant 2 LCR22 : LCR22B-LCR22D ; LCR22C-LCR22C/D ; LCR22C/D-LCR22D. (K. Woodward et al⁵). La plus petite microduplication centrale rapportée est d'une taille de 120 kb, contenant un seul gène : partie 3' du gène *PI4KA*.

K. Woodward et al⁵ rapporte 13 nouveaux individus issus de 6 familles présentant une microduplication centrale. Elles sont **toutes héritées de parent asymptomatique**.

Ce microremaniement chromosomique est caractérisé par une grande **variabilité phénotypique, intra et interfamiliale**, pouvant être observé chez des sujets à phénotype normal (parents) ou présentant une déficience intellectuelle sévère ou des troubles du spectre autistique. Il n'existe pas de corrélation entre la taille du réarrangement chromosomique et la sévérité du déficit cognitif.

Le phénotype clinique associé à cette microduplication centrale peut comprendre (données issues de la littérature et des patients saisis dans les bases de données) : un retard de développement/ déficit cognitif avec retard de langage (81%), des troubles du spectre autistique/autisme (35%), symptomatologie psychiatrique (46%), un retard de croissance (23%), malformations du palais (12%), une épilepsie (12%). La dysmorphie craniofaciale décrite chez ces patients n'est pas caractéristique (front haut, macrocéphalie relative, fentes palpébrales obliques en haut et en dehors). A la différence de la microdélétion centrale, les malformations cardiaques et rénales/urogénitales sont moins fréquentes (8%) ; malformations cérébrales non rapportées.

Comparaison des phénotypes entre les microduplications centrales (LCR22B-LCR22D) et les microduplications proximales (LCR22A-LCR22D) : dans les microduplications centrales une incidence plus élevée du déficit cognitif, une incidence plus faible pour l'hypotonie (8% vs 27%), la surdité (4% vs 16%) et la cardiopathie (8% vs 24%) ; TSA/autisme sensiblement identique en fréquence de survenue entre ces deux microduplications.

D- Gènes impliqués et/ou candidats

Les gènes candidats susceptibles de rendre compte du phénotype clinique sont :

- pour les malformations cardiaques : gène *CRKL* (pLI=0,45 ; o/e=0,2) est considéré comme gène candidat par S. Racedo et al⁶ en raison de l'incidence de la cardiopathie dans ce type de réarrangement et des données issues des modèles murins. L'haploinsuffisance des gènes *TBX1* et *CRKL* augmenterait le risque de survenue des malformations cardiaques par rapport à la seule délétion du gène *CRKL*, expliquant ainsi l'incidence plus élevée des cardiopathies congénitales dans la microdélétion proximale versus microdélétion centrale.

- pour les malformations rénales et urogénitales : gènes *LZTR1* (pLI=0; o/e=2,28) (facteur de transcription exprimé au niveau rénal) et *CRKL* (E. Lopez-Rivera et al⁷)

- pour les troubles cognitifs et les troubles du comportement (Y. Zhao et al⁸, K. Woodward et al⁵): *CRKL*, *SNAP29* (pLI=0,01; o/e=0,41) d'autant que les mutations homozygotes de ce dernier sont responsables du syndrome CEDNIK (syndrome neuro cutané) et *PI4KA*. Une surexpression du gène *PI4KA* (pLI=0; o/e=0,36) serait observée chez les patients présentant une microduplication 22q11.2 centrale. Ce gène serait considéré comme un facteur de susceptibilité à la schizophrénie et les mutations hétérozygotes composite de celui-ci ont été identifiées chez présentant des malformations cérébrales (polymicrogyrie, hypoplasie cérébelleuse, arthrogyrpose (AT. Pagnamenta et al⁹))

E- Conclusion

L'identification d'un microremaniement impliquant la région chromosomique 22q11 centrale doit conduire à réaliser une enquête familiale et orienter les patients en consultation de génétique.

1. Microdélétion 22q11.2 centrale

Le caractère souvent hérité de parents sains/pauci-symptomatiques ainsi que la variabilité phénotypique conduisent à considérer cette variation comme un facteur de susceptibilité à la survenue de troubles du neurodéveloppement, de **pénétrance et d'expressivité variable**.

2. Microduplication 22q11.2 centrale

En raison de la variabilité d'expression clinique inter et intra familiale, et de la pénétrance incomplète, la microduplication centrale pourrait être considérée comme un facteur de susceptibilité à la survenue de trouble du neuro-développement et des TSA (KJ. Woodward et al⁵; C. Clements et al¹⁰). Différentes hypothèses sont formulées pour rendre compte de cette variabilité phénotypique et de cette pénétrance incomplète : terrain génétique, gènes modificateurs, facteurs épigénétiques, facteurs environnementaux, théorie du double hit. Toutefois, le faible nombre de patients rapportés à ce jour conduit à être prudent dans l'interprétation de cette variation et la considérer plutôt de **signification inconnue**, dans l'attente de publications complémentaires.

délétion 22q11.2 centrale	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
duplication 22q11.2 centrale	Classe 3	VOUS

F- Références:

- Morrow, B. E., McDonald-McGinn, D. M., Emanuel, B. S., Vermeesch, J. R. & Scambler, P. J. Molecular genetics of 22q11.2 deletion syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* **176**, 2070–2081 (2018).
- Shaikh, T. H. *et al.* Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 489–501 (2000).
- Burnside, R. D. 22q11.21 Deletion Syndromes: A Review of Proximal, Central, and Distal Deletions and Their Associated Features. *Cytogenet. Genome Res.* **146**, 89–99 (2015).
- Rump, P. *et al.* Central 22q11.2 deletions. *Am. J. Med. Genet. A.* **164A**, 2707–2723 (2014).
- Woodward, K. J. *et al.* Atypical nested 22q11.2 duplications between LCR22B and LCR22D are associated with neurodevelopmental phenotypes including autism spectrum disorder with incomplete penetrance. *Mol. Genet. Genomic Med.* **7**, e00507 (2019).
- Racedo, S. E. *et al.* Mouse and human CRKL is dosage sensitive for cardiac outflow tract formation. *Am. J. Hum. Genet.* **96**, 235–244 (2015).

7. Lopez-Rivera, E. *et al.* Genetic Drivers of Kidney Defects in the DiGeorge Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **376**, 742–754 (2017).
8. Zhao, Y. *et al.* Variance of IQ is partially dependent on deletion type among 1,427 22q11.2 deletion syndrome subjects. *Am. J. Med. Genet. A.* **176**, 2172–2181 (2018).
9. Pagnamenta, A. T. *et al.* Germline recessive mutations in PI4KA are associated with perisylvian polymicrogyria, cerebellar hypoplasia and arthrogryposis. *Hum. Mol. Genet.* **24**, 3732–3741 (2015).
10. Clements, C. C. *et al.* Critical region within 22q11.2 linked to higher rate of autism spectrum disorder. *Mol. Autism* **8**, 58 (2017).

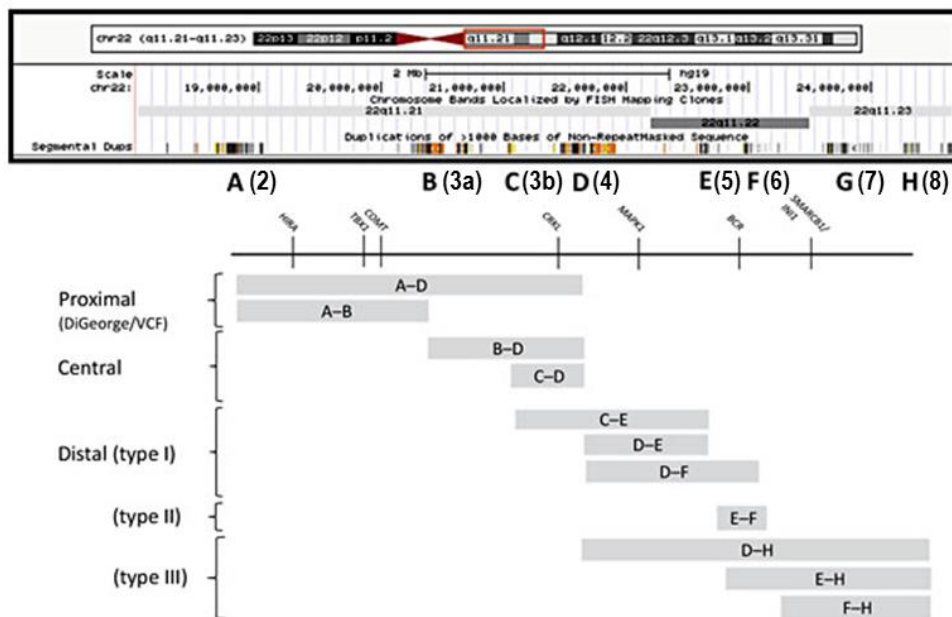
➤ CNVs en 22q11.2 : variations distales (22q11.21-22q11.23)

C. Missirian, 2022

A- Architecture de la région

1- Organisation structurelle de la région

La région proximale 22q11 comprend 8 duplications segmentaires, nommées LCR22-A à LCR22-H, comportant une forte homologie de séquences (97-98%). Ces duplions favorisent la survenue de microremaniements récurrents, à savoir les microdélétion/microduplication, syndrome de cat-eyes, der(22t(11;22))¹⁻³.



R.D. Burnside, Cytogenet Genome Res, 2015 modifié

2- Types de remaniements (nature, taille) et mécanisme de survenue

Les LCR22-C à LCR22-H sont impliquées dans la survenue des microdélétions et microduplications récurrentes 22q11 distales par un mécanisme de recombinaison homologue non allélique (NAHR).

En fonction des duplions impliqués, 3 principaux types de réarrangements 22q11 distaux sont décrits :

- **microdélétion/microduplication 22q11 distale de type I** correspondent aux microremaniements survenus entre les LCR22 suivants : **C-E** (21,090-22,960 Mb), **D-E** (21,920-22,960 Mb), **D-F** (21,920-23,650 Mb)
- **microdélétion/microduplication 22q11 distale de type II** correspond aux microremaniements survenus entre les LCR22 **E-F** (23,050-23,650 Mb)
- **microdélétion/microduplication 22q11 distale de type III** contiennent le gène *SMARCB1* et correspondent aux microremaniements survenus entre les LCR22 suivants : **D-H** (21,920-24,995 Mb), **E-H** (23,050-24,995 Mb), **F-H** (23,820-24,995 Mb)

B- Données épidémiologiques

1- La prévalence des microdélétions 22q11 distale type I

Deux études comparant la prévalence de la microdélétion 22q11 distale de type I dans une population de patients présentant une DI/troubles du neuro développement et une population contrôle montre une prévalence un peu plus élevée de ce réarrangement chromosomique chez les patients symptomatiques. Coe et al⁴ rapporte une prévalence de 0,068% versus 0%. ($p=1.25^E-05$, OR inf); elle est de 0,08% versus 0% ($p=0,004$) dans l'étude de Cooper et al⁵.

2- La prévalence des microduplications 22q11 distale type I

Les deux études précédentes ont également montré une prévalence un peu plus élevée de la microduplication 22q11 distale type I chez les patients symptomatiques. Coe et al⁴ rapporte une prévalence de 0,024% versus 0%. ($p=0,027$, OR inf); elle est de 0,08% versus 0% ($p=0,0513$) dans l'étude de Cooper et al⁵.

C- Clinique

1- Microdélétions 22q11 distale

Elles surviennent le plus souvent *de novo* (46% et 62% respectivement dans les cohortes de FM Mikhail et al⁶ et RD Burnside⁷). Une variabilité phénotypique est observée entre les microdélétions distales de type I et II, cette dernière étant moins sévère et également peu fréquente.

- **Microdélétion de type I (D-E ; D-F) (OMIM 611867)**

Le phénotype associé à ce réarrangement chromosomique comporte⁶⁻⁸ : une grossesse souvent pathologique (RPM, pré éclampsie, diminution des mouvements fœtaux), une prématurité fréquente (69%-100%), un retard de croissance pré et post natal, une dysmorphie faciale non spécifique (58%) avec microcéphalie possible (38%), une cardiopathie congénitale (56%) (simple à complexe : CIA, CIV, bicuspidie de la valve aortique, truncus arteriosus, persistance du canal artériel), malformations osseuses mineures (49%), autres malformations possibles : faciales (microstomie, fente labio-palatine) et urogénitales), un panhypopituitarisme est également rapporté.

Sur le plan cognitif, un retard global de développement est décrit associé à une hypotonie, des troubles de la coordination. La déficience intellectuelle est variable, mineure à modérée (47% versus 70-90% pour la microdélétion 22q proximale)), les troubles du langage et les difficultés des apprentissages en mathématiques (dyscalculie) étant prédominants (M. Carvalho et al⁹). Au niveau du comportement, des crises de colères, TSA, TDHA, une anxiété majeure peuvent être observés (29%) (LFS Oliveira et al¹⁰), ainsi que des troubles du sommeil. M. Matsuo et al¹¹ rapporte l'observation d'un jeune homme âgé de 25 ans avec une intelligence bordeline (WAIS III=75), sans troubles du comportement ayant suivi un cursus universitaire; la microdélétion 22q11 D-E étant identifiée dans le cadre du bilan malformatif pour cardiopathie et fente labio palatine.

- **Microdélétion de type II (E-F)** ^{6,7}

Peu d'observations de microdélétion de type II sont rapportées dans la littérature. Toutefois les différences majeures avec la microdélétion 22q11 distale de type I sont : une prématurité moins fréquente (25%), l'absence de retard de croissance et de cardiopathie. Une déficience intellectuelle est observée dans 50%, prédominant également sur le langage, associée à des troubles du comportement (TSA, TDHA) dans 25% mais en raison du faible nombre d'observations décrites, il faut rester prudent sur l'incidence de la déficience.

- **Microdélétion de type III (inclut *SMARCB1*)** ^{6,7} (D-H ; E-H ; F-H)

La caractéristique principale de cette microdélétion est son association à un risque élevé de survenue de tumeur rhabdoïde maligne (rénale, cérébrale) durant l'enfance, conséquence de la perte du gène *SMARCB1* gène suppresseur de tumeur codant pour un membre du complexe SWI/SNF. Les autres signes cliniques de la microdélétion 22q distale sont également présents : cardiopathie (29%), dysmorphie faciale non caractéristique (29%) avec microcéphalie (24%), retard de développement (35%) et difficultés des apprentissages (12%). La prématurité est peu rapportée chez ces patients. Elle est de survenue accidentelle dans toutes les observations.

2 Microduplications 22q11 distales

Elles sont peu décrites dans la littérature, probablement en raison de la faible prévalence. A la différence des microdélétions, les microduplications 22q11 distales de type III sont majoritairement rapportées, suivies des microduplications de type I.

Elles sont le plus souvent héritées (83% dans l'étude de J. Wincent et al¹², 77% pour E. Pinchefsky et al¹³) de parents phénotypiquement sains le plus souvent ou pauci symptomatiques.

Il n'est pas observé de différence phénotypique évidente selon le type de duplication. Le phénotype associé aux duplications 22q11 distale est variable et les principaux signes cliniques décrits sont^{12,13} : une hypotonie, un déficit neuro cognitif de sévérité variable (85%), pouvant être un retard isolé du langage (15%) ou une déficience intellectuelle mineure à sévère, des troubles du comportement inconstants (troubles de l'attention, TSA), épilepsie possible. Les cardiopathies congénitales sont exceptionnelles.

La microduplication 22q distale étant associée à un second CNV dans 14,8% à 30% des cas selon les études (S.Girirajan et al¹⁴, J. Wincent et al¹², E. Pinchefsky et al¹³, A. Yu¹⁵), ainsi que son caractère fréquemment héritée conduisent à considérer cette variation comme un facteur de susceptibilité à la survenue de troubles du neuro développement, insuffisante à elle seule pour entraîner un phénotype anormal.

D- Gènes impliqués et/ou candidats

La différence phénotypique observée entre les microdélétions distales de type I et II conduit à considérer l'intervalle D-E comme région critique, contenant probablement les gènes dont l'haploinsuffisance serait susceptible d'expliquer le retard de croissance, la prématurité et la cardiopathie. Parmi les 22 Refseq localisés dans cette région (S. Spinelli Silva et al⁸) :

- les gènes considérés comme candidats pour expliquer les troubles cognitifs : *BCR* (pLI=0,99; o/e=0,17) et *TOP3B* (pLI=0; o/e=0,34) codant pour une DNA topoisomérase. Ce dernier serait à privilégier en raison de la description : de microdélétions associées à un retard de développement/troubles du comportement incluant uniquement ce gène (CS Kaufman et al¹⁶), de variations ponctuelles (SNV) en association avec des troubles psychiatriques, des difficultés des apprentissages/TSA (B. Xu et al¹⁷, I. Iossifov et al¹⁸), et de l'interaction TOP3B avec la protéine FMRP (G. Stoll et al¹⁹).

- les gènes considérés comme candidats pour expliquer la cardiopathie sont: *MAPK1* (pLI=1 ; o/e=0) code pour une MAP kinase, impliqué dans de nombreux processus cellulaires comme la prolifération et la différenciation cellulaire; *YPELI* (pLI=0,61; o/e=0,14) ayant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire et impliqué dans le développement des structures dérivées des arcs pharyngés, *HIC2* (pLI=1; o/e=0)

- le gène considéré comme candidat pour expliquer la prématurité, le RCIU : *MAPK1* en raison de son implication dans le développement placentaire

E- Conclusion

L'identification d'un microremaniement impliquant la région chromosomique 22q11 distale, quelle que soit son type, doit conduire à réaliser une enquête familiale et orienter les patients en consultation de génétique.

1- Microdélétions 22q11 distale

- **Type I** : caractère essentiellement *de novo* de cette variation, association avec un phénotype spécifique incluant prématurité, retard de croissance pré et postnatal, cardiopathie, et au niveau cognitif des difficultés des apprentissages (40%) avec troubles du comportement (29%) conduisent à considérer cette variation comme **un facteur de susceptibilité à la survenue de troubles du neuro développement** en raison de la faible pénétrance des troubles cognitifs.
A noter que son identification en situation de diagnostic prénatal conduira à une surveillance et une prise en charge spécifique de la grossesse
- **Type II** : en raison du faible nombre de patients rapportés dans la littérature, il serait souhaitable de considérer cette variation de **signification incertaine**
- **Type III** : la faible pénétrance du déficit cognitif observée dans cette variation conduit à la considérer comme **un facteur de susceptibilité à la survenue de troubles du neuro développement**. En raison du risque élevé de survenue de tumeur rhabdoïde maligne une surveillance et prise en charge de ces patients est à mettre en place

2- Microduplications 22q11 distale

Le plus souvent héritée de parents sains, la variabilité phénotypique, l'association fréquente à un 2^{ème} événement mais le faible nombre de patients rapportés conduisent à considérer cette variation de **signification incertaine**.

Délétion 22q11 distale <u>type I</u>	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles du neuro développement de pénétrance incomplète
Délétion 22q11 distale <u>type II</u>	Classe 3	CNV de signification inconnue
Délétion 22q11 distale <u>type III</u>	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles du neuro développement de pénétrance incomplète
Duplication 22q11 distale	Classe 3	CNV de signification inconnue

F- Références

1. McDermid, H. E. & Morrow, B. E. Genomic disorders on 22q11. *Am. J. Hum. Genet.* **70**, 1077–1088 (2002).
2. Edelmann, L. *et al.* A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Hum. Mol. Genet.* **8**, 1157–1167 (1999).
3. Shaikh, T. H. *et al.* Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 489–501 (2000).
4. Coe, B. P. *et al.* Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat. Genet.* **46**, 1063–1071 (2014).
5. Cooper, G. M. *et al.* A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat. Genet.* **43**, 838–846 (2011).
6. Mikhail, F. M. *et al.* The recurrent distal 22q11.2 microdeletions are often de novo and do not represent a single clinical entity: a proposed categorization system. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* **16**, 92–100 (2014).
7. Burnside, R. D. 22q11.21 Deletion Syndromes: A Review of Proximal, Central, and Distal Deletions and Their Associated Features. *Cytogenet. Genome Res.* **146**, 89–99 (2015).
8. Spineli-Silva, S., Bispo, L. M., Gil-da-Silva-Lopes, V. L. & Vieira, T. P. Distal deletion at 22q11.2 as differential diagnosis in Craniofacial Microsomia: Case report and literature review. *Eur. J. Med. Genet.* **61**, 262–268 (2018).
9. Carvalho, M. R. S. *et al.* Are 22q11.2 distal deletions associated with math difficulties? *Am. J. Med. Genet. A.* **164A**, 2256–2262 (2014).
10. Oliveira, L. de F. S., Júlio-Costa, A., Dos Santos, F. C., Carvalho, M. R. S. & Haase, V. G. Numerical Processing Impairment in 22q11.2 (LCR22-4 to LCR22-5) Microdeletion: A Cognitive-Neuropsychological Case Study. *Front. Psychol.* **9**, 2193 (2018).
11. Matsuo, M., Yamamoto, T. & Saito, K. Long-term natural history of an adult patient with distal 22q11.2 deletion from low copy repeat-D to E. *Congenit. Anom.* **59**, 102–103 (2019).
12. Wincent, J. *et al.* Sixteen New Cases Contributing to the Characterization of Patients with Distal 22q11.2 Microduplications. *Mol. Syndromol.* **1**, 246–254 (2010).
13. Pinchefskey, E., Laneuville, L. & Srour, M. Distal 22q11.2 Microduplication: Case Report and Review of the Literature. *Child Neurol. Open* **4**, 2329048X17737651 (2017).

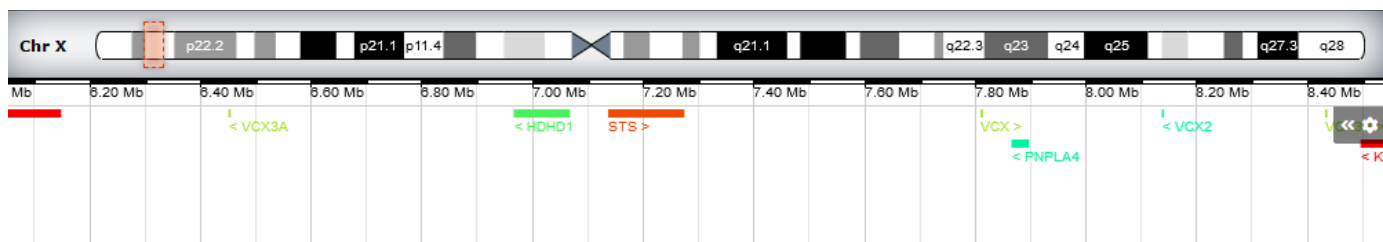
14. Girirajan, S. *et al.* A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay. *Nat. Genet.* **42**, 203–209 (2010).
15. Yu, A. *et al.* Genotypic and phenotypic variability of 22q11.2 microduplications: An institutional experience. *Am. J. Med. Genet. A.* **179**, 2178–2189 (2019).
16. Kaufman, C. S., Genovese, A. & Butler, M. G. Deletion of TOP3B Is Associated with Cognitive Impairment and Facial Dysmorphism. *Cytogenet. Genome Res.* **150**, 106–111 (2016).
17. Xu, B. *et al.* De novo gene mutations highlight patterns of genetic and neural complexity in schizophrenia. *Nat. Genet.* **44**, 1365–1369 (2012).
18. Iossifov, I. *et al.* De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron* **74**, 285–299 (2012).
19. Stoll, G. *et al.* Deletion of TOP3 β , a component of FMRP-containing mRNPs, contributes to neurodevelopmental disorders. *Nat. Neurosci.* **16**, 1228–1237 (2013).

➤ CNVs en Xp22.3

D Trost, 2022

A) Architecture de la région

1- Organisation structurelle



- Délétion Xp22.3 :

Xp22.3 délétion [GRCh37] Xp22.31(6441957_8167697)x1

VCX3A, HDHD1A, STS, VCX, PNPLA4, VCX2

Xp22.31 OMIM 308100 Ichtyose récessive liée à l'X chez les garçons (XLI) (CNV pathogène)

- Duplication Xp22.3 :

Xp22.3 duplication [GRCh37] Xp22.31(6441957_8167697)x3

VCX3A, HDHD1A, STS, VCX, PNPLA4, VCX2

B) Données épidémiologiques

- Délétion Xp22.3 :

La maladie affecte presque uniquement les hommes, la prévalence est estimée entre 1/50.000 à 1/150.000 (ORPHANET).

- Duplication Xp22.3 :

La prévalence de la microduplication Xp22.3 dans des études comparant sa présence parmi des cohortes de patient présentant des troubles du développement à une population de contrôle est de 0,15% à 0,4 % dans les contrôles et de 0,37 à 0,44 chez les patients ^{1,2}

C) Clinique

- Délétion Xp22.3 :

ID/DD et Ichtyose

La contribution de la délétion pour ID/DD est incertaine, la majorité des patients avec la délétion Xp22.31 présente une XLI isolée (90%). *VXC3A* a été identifié comme gène candidat de DI, délété chez des patients présentant une DI, et non délété dans XLI isolée^{3,4}. Un patient a été rapporté avec une taille de la délétion différente entre le patient présentant une DI, et sa mère porteuse de la délétion, avec une délétion de *VXC3A* chez le patient seulement⁵.

La délétion *VXC3A*, n'explique pas la DI chez 80 patients XLI et intelligence normale avec ou sans délétion de *VXC3A* (62/80 patients avec délétion de *VXC3A*)⁶.

Chez quatre garçons présentant un Ichtyose liée à l'X et ID/DD/ASD la délétion Xp22.31 est considérée comme expliquant l'ichtyose⁷.

Chez 7 filles avec ID/DD la délétion a été considérée comme non causale et probablement bénigne, mais les filles sont carrier de XLI⁷.

Des délétions atypiques emportant le gène *NLGN4X* ont été rapporté d'être associée à un autisme chez les patients⁸ ou XLI et Kallmann syndrome⁹.

- Duplication Xp22.3 :

Masculin

Duplication initialement décrite chez un garçon présentant une déficience intellectuelle profonde, d'origine maternelle avec biais d'inactivation chez la mère.

En fonction du site de recombinaison, *VCX3A* est dupliqué ou un gène de fusion (*VCX2/VCX3A*) est dupliqué, ce qui pourrait expliquer l'inactivation de *VCX3* et par conséquent la DI du patient¹⁰.

Mais la délétion *VXC3A*, n'explique pas la DI chez 80 patients de XLI et intelligence normale avec ou sans délétion de *VXC3A* (62/80 patients avec délétion de *VXC3A*)⁶.

Aussi 72 patients masculin avec la duplication Xp22.31, dont 40 héritée d'une mère sans phénotype ont été observés. Les auteurs estiment que la duplication est trop fréquente dans la population générale, et qu'il s'agit d'un variant probablement sans signification clinique¹¹.

Féminin

Quatre patientes présentant une DI avec duplication Xp22.31 dans cette étude, la duplication est trop fréquente pour expliquer le phénotype des patientes et considérée comme **non pathogène** et sans relation avec la DI⁷.

D- Gènes impliqués et/ou candidats :

- Délétion Xp22.3 :

VCX3 (MIM300533), pLI : 0,34; %HI : 93,21;

STS (MIM308100), pLI : 0,81; %HI : 40,89.

- Duplication Xp22.3 :

VCX3 (MIM300533), pLi :0,34, %HI : 93,21.

E- Conclusion

- Délétion Xp22.3 :

La délétion est pathogène pour XLI chez les garçons. Il n'est pas certain que la délétion soit impliquée dans la DI, aucun gène de DI n'a pu être identifié dans la région délétée habituellement. Des délétions de plus grande taille sont plus probablement la cause de DI ou ASD chez les patients. En l'état actuel des connaissances, la délétion Xp22.3 peut être considérée chez les garçons comme **facteur de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux**.

Les filles sont « carrier » de XLI (ID ?), **sans phénotype**.

- Duplication Xp22.3 :

La duplication Xp22.31 a été décrite nombreuses fois dans la littérature. Les phénotypes associés sont assez variables et la duplication n'est pas observée de façon significativement plus fréquente dans la population des patients. La plupart des auteurs considèrent que **la duplication (masculin et féminin) est probablement bénigne/bénigne (population variant)** et n'explique pas les signes cliniques observées (ID/DD).

Garçons	délétion Xp22.3	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
	duplication Xp22.3	Classe 2	CNV Probablement bénin
Filles - conductrices	délétion Xp22.3	Classe 1	CNV bénin
	duplication Xp22.3	Classe 1	CNV bénin

F- Références

1. Li, F. *et al.* Interstitial microduplication of Xp22.31: Causative of intellectual disability or benign copy number variant? *Eur. J. Med. Genet.* **53**, 93–99 (2010).
2. Faletra, F. *et al.* Does the 1.5 Mb microduplication in chromosome band Xp22.31 have a pathogenetic role? New contribution and a review of the literature. *Am. J. Med. Genet. A.* **158A**, 461–464 (2012).
3. Van Esch, H. *et al.* Deletion of VCX-A due to NAHR plays a major role in the occurrence of mental retardation in patients with X-linked ichthyosis. *Hum. Mol. Genet.* **14**, 1795–1803 (2005).
4. Fukami, M. *et al.* A member of a gene family on Xp22.3, VCX-A, is deleted in patients with X-linked nonspecific mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* **67**, 563–573 (2000).

5. Ben Khelifa, H. *et al.* Xp22.3 interstitial deletion: a recognizable chromosomal abnormality encompassing VCX3A and STS genes in a patient with X-linked ichthyosis and mental retardation. *Gene* **527**, 578–583 (2013).
6. Cuevas-Covarrubias, S. A. & González-Huerta, L. M. Analysis of the VCX3A, VCX2 and VCX3B genes shows that VCX3A gene deletion is not sufficient to result in mental retardation in X-linked ichthyosis. *Br. J. Dermatol.* **158**, 483–486 (2008).
7. Willemsen, M. H. *et al.* Interpretation of clinical relevance of X-chromosome copy number variations identified in a large cohort of individuals with cognitive disorders and/or congenital anomalies. *Eur. J. Med. Genet.* **55**, 586–598 (2012).
8. Kent, L. *et al.* X-linked ichthyosis (steroid sulfatase deficiency) is associated with increased risk of attention deficit hyperactivity disorder, autism and social communication deficits. *J. Med. Genet.* **45**, 519–524 (2008).
9. Nagai, K. *et al.* Xp22.31 Microdeletion due to Microhomology-Mediated Break-Induced Replication in a Boy with Contiguous Gene Deletion Syndrome. *Cytogenet. Genome Res.* **151**, 1–4 (2017).
10. Wagenstaller, J. *et al.* Copy-number variations measured by single-nucleotide-polymorphism oligonucleotide arrays in patients with mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* **81**, 768–779 (2007).
11. Furrow, A. *et al.* Duplication of the STS region in males is a benign copy-number variant. *Am. J. Med. Genet. A.* **155A**, 1972–1975 (2011).

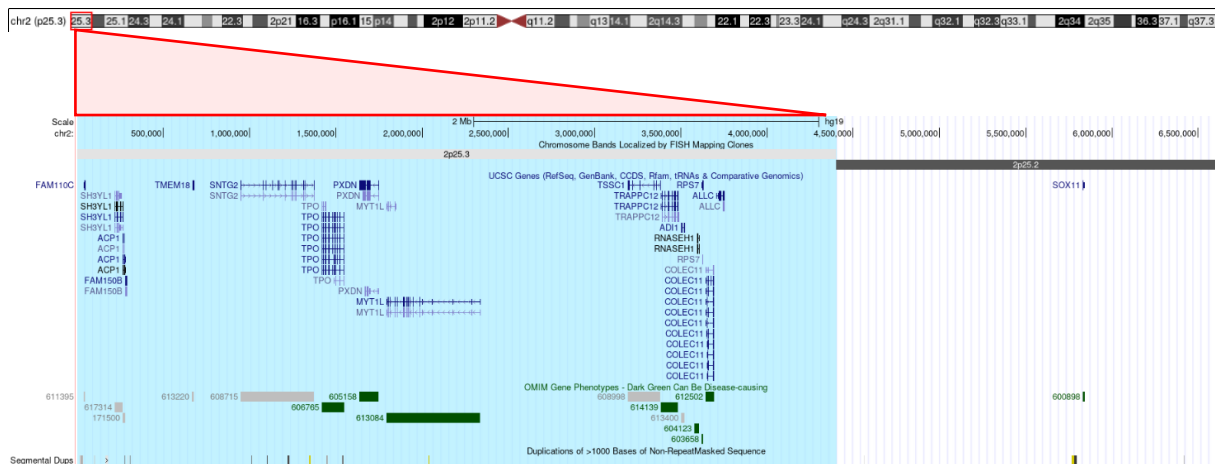
➤ CNVs en 2p25.3

M Bouassida, B Herve & F Vialard, 2022

A/ Architecture de la région

1- Organisation structurale de la région

17 gènes codants pour des protéines sont inclus dans cette région (*FAM110C*, *SH3YL1*, *ACPI*, *FAM150B*, *TMEM18*, *SNTG2*, *PXDN*, *TPO*, *MYTIL*, *TSSC1*, *RPS7*, *TRAPPC12*, *ALLC*, *AD1*, *RNASEH1*, *RPS7*, *CLOEC11*).



2- Types de remaniements (nature, taille) et mécanisme de survenue

Les délétions et les duplications sont de taille variable avec une absence de points de cassures récurrents. Généralement, la taille des délétions varie de 0,37 Mb à 3,13 Mb (1), mais certaines peuvent avoir une taille jusqu'à 6 Mb (2). Les gènes classiquement emportés par la délétion sont les suivants : *FAM110C*, *SH3YL1*, *FAM150B*, *ACPI*, *TMEM18*, *SNTG2*, *TPO*, *PXDN* et *MYTIL*. La plus petite délétion rapportée était de 120 Kb, incluant uniquement le gène *MYTIL* (2).

Cette variabilité est probablement due à l'absence de duplications segmentaires encadrant la région. Par conséquent, il est peu vraisemblable que la recombinaison homologue non allélique (NAHR) soit impliquée dans l'apparition des CNVs de cette région, bien qu'elle soit le mécanisme le plus fréquent pour les autres CNVs récurrents associés aux troubles neuro-développementaux (3).

Dans certains cas, les CNVs en 2p25.3 étaient décrits dans le cadre de translocations réciproques non équilibrées impliquant la partie terminale du chromosome 2 (4).

B/ Données épidémiologiques

1- Délétions 2p25.3

A ce jour, 34 délétions ont été décrites dans la littérature (1,2,4–11), dans des études de cas et des séries de patients porteurs d'anomalies neurodéveloppementales ou d'obésité. A noter, l'observation d'un cas dans une cohorte de 279 patients ayant une obésité syndromique (6), et une autre délétion (8) dans une cohorte de 226 enfants ayant une épilepsie.

2- Duplications 2p25.3

A ce jour, 27 duplications ont été décrites dans la littérature (12). Deux larges revues de la littérature regroupent l'ensemble des cas publiés (3,12). Plusieurs études menées sur de larges cohortes ont évoqué une association significative avec la schizophrénie (3,13,14) avec un odds ratio à 15.7 (9/5325 cas (0.17%) versus 1/9279 témoins ; $p=0.001$) quel que soit l'âge d'apparition (3). En cas de début infantile, l'odds ratio est à 16.6 (2/92 (2%) versus 7/5233 (0.14%) ; $p=0.01$) (3).

C/ Clinique

1- Délétions 2p25.3

Malgré la taille variable des délétions 2p25.3, le phénotype clinique comprend dans la majorité des cas :

- Une déficience intellectuelle modérée
- Une obésité ou un surpoids avec une hyperphagie.
- Des troubles du comportement à type d'hyperactivité, troubles de l'attention, troubles de l'humeur, autisme, hypersensibilité au bruit.

En combinant les données des études publiées (1,2,4–11), les délétions 2p25.3 sont associées à une déficience intellectuelle dans 95% des cas, généralement légère à modérée. Le retard du langage est constant, associé à un retard moteur dans 81% des cas. Les troubles du comportement étaient présents chez tous les patients, à type d'agressivité (30%), de troubles du spectre autistique (TSA) (48%), de stéréotypies (26%), de TDAH (44%) et d'intolérance à la frustration (19%). Une épilepsie était présente également dans la moitié des cas. La plupart des patients (80% des cas étudiés) ont une obésité ou un surpoids. Une petite taille est décrite dans 22% des cas. Une dysmorphie faciale peu spécifique est constatée dans 50% des cas.

Selon l'étude de Windheuser et al (5), compilant 27 cas de larges délétions 2p25.3 le phénotype clinique de ces patients est marqué par la présence d'un retard de développement dans tous les cas, d'une déficience intellectuelle dans 96,2% des cas, d'une obésité dans la moitié des cas et d'un surpoids dans 36,4% des cas. Des convulsions étaient notées chez 88,9% des patients. Le phénotype neurodéveloppemental s'accompagnait de troubles du comportement dans 21,1% des cas et de TSA dans 21,1% des cas.

Ce phénotype associé aux délétions 2p25.3 a été comparé à celui associé aux délétions intragéniques ou aux SNVs du gène *MYTIL*. Il a été constaté que les délétions intragéniques ou de la région sont responsables d'un phénotype comparable, même si les délétions emportent d'autres gènes. Il est aujourd'hui admis que le gène *MYTIL* a un rôle central dans le phénotype associé à la délétion 2p25.3 avec un impact probablement minime des gènes adjacents (5). Il a ainsi pu être déterminé une région minimale critique comprenant uniquement le gène *MYTIL* (1).

2- Duplications 2p25.3

Les duplications 2p25.3 ont été décrites comme à risque de troubles psychiatriques et notamment de schizophrénie (14,15).

Parmi les 27 cas publiés (12), 20 cas étaient associés avec un phénotype neuropsychiatrique :

- Schizophrénie isolée chez 9 patients (33%).
- Déficience intellectuelle isolée chez 5 patients (18,5%).
- TSA isolé chez 4 patients (15%).
- TSA associés à une déficience intellectuelle chez un patient.
- Schizophrénie avec TSA chez un patient.

Les microduplications décrites comme associées à une schizophrénie varient en terme de taille de 103 kb à 3.8 Mb et présentent une région minimale de chevauchement entre le 1er intron du gène *PXDN* et l'intron 22 du gène *MYTIL* (chr2: 1,716,437-1,815,909, hg19) (12).

La plupart des patients porteurs de duplication 2p25.3 présentent un retard de développement, notamment du langage. Des troubles du comportement à type d'agressivité et hyperactivité étaient également décrits dans la littérature (2,16).

Ce phénotype neurodéveloppemental semble être très similaire à celui rapporté chez les patients avec une mutation ponctuelle ou une délétion du gène *MYTIL*.

Plusieurs patients présentent également une obésité ou un surpoids à début infantile associés à une hyperphagie (2,17).

Des traits dysmorphiques peu spécifiques ont été notés chez plusieurs patients, à savoir un hypertélorisme, des fentes palpébrales orientées en haut en en dehors, une pointe du nez bulbeuse, une bouche large aux coins tombants, des joues pleines et des hélix mal ourlés (2).

À noter que dans environ 50% des cas, quand cela a été recherché, la duplication observée était héritée de parents à priori asymptomatiques, suggérant une pénétrance incomplète et une expressivité variable (15,16).

D/ Gènes impliqués et/ou candidats

PXDN (pLI = 0 ; o/e = 0.37 (0.26 - 0.52)) : Ce gène code une peroxydase contenant de l'hème qui est sécrétée dans la matrice extracellulaire. Des mutations de ce gène provoquent une opacification de la cornée et d'autres anomalies oculaires, ainsi qu'une microphthalmie et une dysgénésie du segment antérieur (18,19). Des mutations au niveau de *PXDN* ont été rapportées chez trois familles avec un cataracte congénital, microcornée, sclérocornée et un glaucome développemental (19).

MYTIL (pLI=1 ; o/e = 0.02 (0.01 - 0.09)) : Le gène *MYTIL* code un facteur de transcription à doigt de zinc hautement exprimé dans les cellules neuronales en développement.

Ce gène est exprimé de manière quasi exclusive au niveau du système nerveux central, et en particulier durant la période anténatale. Il présente un rôle majeur dans la neurogénèse, en réprimant l'expression de gènes à expression non neuronale et de régulateurs négatifs, comme *HES1* de la voie de signalisation Notch (20–22). Le rôle de *MYTIL* dans la différenciation neuronale a été démontré à l'aide de modèles murins, démontrant que son haploinsuffisance est à l'origine de phénotypes cliniques semblables à ceux des patients porteurs de CNVs en 2p25.3 (23).

La combinaison de *MYTIL* avec deux autres facteurs de transcription *ASCL1*, *POU3F2/BRN2* est avérée suffisante pour induire la conversion de fibroblastes murins ou humains et de cellules souches pluripotentes, en lignées neuronales fonctionnelles (24).

L'implication de *MYTIL* dans différents éléments neuropsychiatriques, en particulier la schizophrénie (14,15,25), la déficience intellectuelle et les TSA (17,26,27), a été démontrée dans plusieurs études (12).

D'autres ont montré également son implication dans l'obésité syndromique (6).

SNTG2 (pLI=0 ; o/e = 0.8 (0.58 - 1.12)) : ce gène code une syntrophine gamma 2, ayant un rôle comme une protéine d'échafaudage se liant à la dystrophine (28). Une délétion partielle de *SNTG2* a été décrite chez un patient présentant un TSA (29). Une duplication en 2p25.3 comportant *SNTG2* a été rapportée par Vrijenhoek et al. (14) chez deux patients ayant une schizophrénie. Cependant, ces mêmes duplications ont inclus également la totalité du gène *MYTIL* chez l'un des patients, et seulement la partie distale de ce dernier chez l'autre (15).

TMEM 18 (pLI=0 ; o/e = 0.63 (0.33 - 1.32)) : Ce gène d'expression cérébrale et hypothalamique a été associé à des troubles de la prise alimentaire chez la souris (30). Toutefois, son implication dans la survenue d'une obésité chez les patients avec des CNVs de la région 2p25.3 n'a pas été mise en évidence (2).

E/ Conclusion & résumé analytique

1- Délétions 2p25.3

Les délétions 2p25.3 sont de taille variable mais contiennent toutes la région minimale critique, comprenant *MYTIL*, gène considéré comme à l'origine du syndrome de la délétion 2p25.3. Le phénotype associé comprend le plus souvent une déficience intellectuelle légère à modérée, une obésité ou un surpoids et des troubles du comportement.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme **pathogène**.

Une étude de la ségrégation parentale doit être réalisée. Une consultation de conseil génétique est recommandée.

2- Duplications 2p25.3

Les duplications 2p25.3 ont été associées à la schizophrénie, mais sont également décrites chez des patients présentant un retard du développement psychomoteur, une déficience intellectuelle légère à modérée, un trouble du spectre autistique et parfois une obésité / un surpoids. Dans environ 50% des cas, cette duplication est héritée d'un parent à priori asymptomatique.

Dans l'état actuel des connaissances, ce CNV est considéré comme un facteur de susceptibilité aux troubles du neurodéveloppement avec une **pénétrance incomplète et une expressivité variable**.

Une étude de la ségrégation parentale doit être réalisée. Une consultation de conseil génétique est recommandée.

Délétion 2p25.3	Classe 5	Pathogène
Duplication 2p25.3	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable

F/ Références

1. Stevens SJC, van Ravenswaaij-Arts CMA, Janssen JWH, Klein Wassink-Ruiter JS, van Essen AJ, Dijkhuizen T, et al. MYT1L is a candidate gene for intellectual disability in patients with 2p25.3 (2pter) deletions. *Am J Med Genet A*. nov 2011;155(11):2739-45.
2. De Roker N, Vergult S, Koolen D, Jacobs E, Hoischen A, Zeesman S, et al. Refinement of the critical 2p25.3 deletion region: the role of MYT1L in intellectual disability and obesity. *Genet Med*. juin 2015;17(6):460-6.
3. Lee Y, Mattai A, Long R, Rapoport JL, Gogtay N, Addington AM. Microduplications disrupting the MYT1L gene (2p25.3) are associated with schizophrenia. *Psychiatr Genet*. août 2012;22(4):206-9.
4. Doco-Fenzy M, Leroy C, Schneider A, Petit F, Delrue MA, Andrieux J, et al. Early-onset obesity and paternal 2pter deletion encompassing the ACP1, TMEM18, and MYT1L genes. *Eur J Hum Genet*. avr 2014;22(4):471-9.
5. Windheuser IC, Becker J, Cremer K, Hundertmark H, Yates LM, Mangold E, et al. Nine newly identified individuals refine the phenotype associated with *MYT1L* mutations. *Am J Med Genet A*. mai 2020;182(5):1021-31.
6. D'Angelo CS, Varela MC, de Castro CIE, Otto PA, Perez ABA, Lourenço CM, et al. Chromosomal microarray analysis in the genetic evaluation of 279 patients with syndromic obesity. *Mol Cytogenet*. déc 2018;11(1):14.
7. Blanchet P, Bebin M, Bruet S, Cooper GM, Thompson ML, Duban-Bedu B, et al. MYT1L mutations cause intellectual disability and variable obesity by dysregulating gene expression and development of the neuroendocrine hypothalamus. Stark Z, éditeur. *PLOS Genet*. 31 août 2017;13(8):e1006957.
8. Vlaskamp DRM, Callenbach PMC, Rump P, Giannini LAA, Dijkhuizen T, Brouwer OF, et al. Copy number variation in a hospital-based cohort of children with epilepsy. *Epilepsia Open*. juin 2017;2(2):244-54.
9. Mayo S, Roselló M, Monfort S, Oltra S, Orellana C, Martínez F. Haploinsufficiency of the MYT1L gene causes intellectual disability frequently associated with behavioral disorder. *Genet Med*. août 2015;17(8):683-4.
10. Rio M, Royer G, Gobin S, de Blois M, Ozilou C, Bernheim A, et al. Monozygotic twins discordant for submicroscopic chromosomal anomalies in 2p25.3 region detected by array CGH: Monozygotic twins discordant for CNV profiles. *Clin Genet*. juill 2013;84(1):31-6.
11. Bonaglia M, Giorda R, Zanini S. A new patient with a terminal de novo 2p25.3 deletion of 1.9 Mb associated with early-onset of obesity, intellectual disabilities and hyperkinetic disorder. *Mol Cytogenet*. 2014;7(1):53.
12. Mansfield P, Constantino JN, Baldrige D. *MYT1L* : A systematic review of genetic variation encompassing schizophrenia and autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. juin 2020;183(4):227-33.
13. Li W, Wang X, Zhao J, Lin J, Song XQ, Yang Y, et al. Association study of myelin transcription factor 1-like polymorphisms with schizophrenia in Han Chinese population. *Genes Brain Behav*. févr 2012;11(1):87-93.

14. Vrijenhoek T, Buizer-Voskamp JE, van der Stelt I, Strengman E, Sabatti C, Geurts van Kessel A, et al. Recurrent CNVs Disrupt Three Candidate Genes in Schizophrenia Patients. *Am J Hum Genet.* oct 2008;83(4):504-10.
15. Van Den Bossche MJ, Strazisar M, Cammaerts S, Liekens AM, Vandeweyer G, Depreeuw V, et al. Identification of rare copy number variants in high burden schizophrenia families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* avr 2013;162(3):273-82.
16. Meyer KJ, Axelsen MS, Sheffield VC, Patil SR, Wassink TH. Germline mosaic transmission of a novel duplication of PXDN and MYT1L to two male half-siblings with autism. *Psychiatr Genet.* juin 2012;22(3):137-40.
17. Braddock A, del Campo M, Reiff MI, Stein MT. Disruptive Behavior, Global Developmental Delay, and Obesity in a 5-Year-Old Boy with a Chromosome Microduplication. *J Dev Behav Pediatr.* janv 2018;39(1):81-4.
18. Choi A, Lao R, Ling-Fung Tang P, Wan E, Mayer W, Bardakjian T, et al. Novel mutations in PXDN cause microphthalmia and anterior segment dysgenesis. *Eur J Hum Genet.* mars 2015;23(3):337-41.
19. Khan K, Rudkin A, Parry DA, Burdon KP, McKibbin M, Logan CV, et al. Homozygous Mutations in PXDN Cause Congenital Cataract, Corneal Opacity, and Developmental Glaucoma. *Am J Hum Genet.* sept 2011;89(3):464-73.
20. Kepa A, Martinez Medina L, Erk S, Srivastava DP, Fernandes A, Toro R, et al. Associations of the Intellectual Disability Gene MYT1L with Helix-Loop-Helix Gene Expression, Hippocampus Volume and Hippocampus Activation During Memory Retrieval. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* déc 2017;42(13):2516-26.
21. Mall M, Karetka MS, Chanda S, Ahlenius H, Perotti N, Zhou B, et al. Myt1l safeguards neuronal identity by actively repressing many non-neuronal fates. *Nature.* avr 2017;544(7649):245-9.
22. Manukyan A, Kowalczyk I, Melhuish TA, Lemiesz A, Wotton D. Analysis of transcriptional activity by the Myt1 and Myt1l transcription factors. *J Cell Biochem.* juin 2018;119(6):4644-55.
23. Chen J, Lambo ME, Ge X, Dearborn JT, Liu Y, McCullough KB, et al. A MYT1L syndrome mouse model recapitulates patient phenotypes and reveals altered brain development due to disrupted neuronal maturation. *Neuron.* déc 2021;109(23):3775-3792.e14.
24. Wapinski OL, Vierbuchen T, Qu K, Lee QY, Chanda S, Fuentes DR, et al. Hierarchical Mechanisms for Direct Reprogramming of Fibroblasts to Neurons. *Cell.* oct 2013;155(3):621-35.
25. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, et al. Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia. *Science.* 25 avr 2008;320(5875):539-43.
26. The DDD Study, Homozygosity Mapping Collaborative for Autism, UK10K Consortium, The Autism Sequencing Consortium, De Rubeis S, He X, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* nov 2014;515(7526):209-15.
27. Wang T, Guo H, Xiong B, Stessman HAF, Wu H, Coe BP, et al. De novo genic mutations among a Chinese autism spectrum disorder cohort. *Nat Commun.* déc 2016;7(1):13316.
28. Adams ME. Structural Abnormalities at Neuromuscular Synapses Lacking Multiple Syntrophin Isoforms. *J Neurosci.* 17 nov 2004;24(46):10302-9.

29. Rosenfeld JA, Ballif BC, Torchia BS, Sahoo T, Ravnan JB, Schultz R, et al. Copy number variations associated with autism spectrum disorders contribute to a spectrum of neurodevelopmental disorders. *Genet Med.* nov 2010;12(11):694-702.
30. Almén MS, Jacobsson JA, Shaik JH, Olszewski PK, Cedernaes J, Alsiö J, et al. The obesity gene, TMEM18, is of ancient origin, found in majority of neuronal cells in all major brain regions and associated with obesity in severely obese children. *BMC Med Genet.* déc 2010;11(1):58.

➤ CNVs en 2p16.3

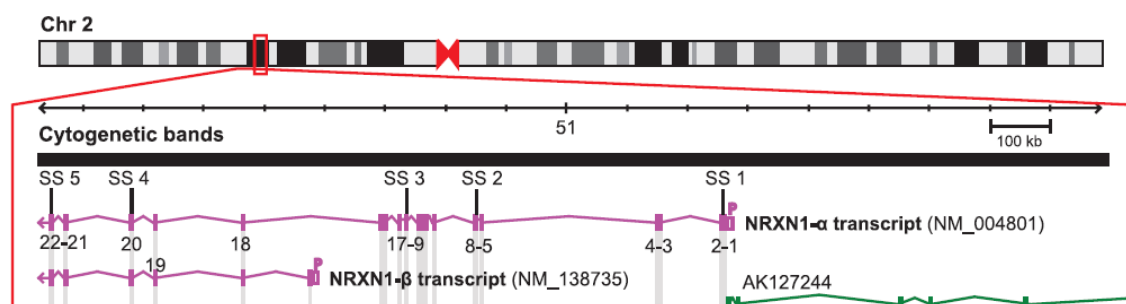
N Celton, 2022

A/ Architecture de la région

De nombreuses délétions non récurrentes de la région 2p16.3 sont décrites dans des contextes de troubles du neurodéveloppement avec une pénétrance incomplète et une expression variable. Elles sont situées majoritairement en 5' du gène *NRXN1*¹, impliquant le promoteur et les premiers exons, et l'ARN long non codant AK127244. Ces délétions affectent le transcrite *NRXN1-α* du gène.

Les délétions en 3' sont beaucoup moins fréquentes. Leur impact est plus discuté dans la littérature. Elles semblent beaucoup moins pénétrantes, avec un second hit retrouvé dans la majorité des cas de la cohorte présentée par Lowther et al.¹ ou au contraire beaucoup plus pénétrantes lorsqu'elles impliquent les exons 6 à 24 pour l'équipe de Cosmans et al.²

Les duplications de cette région sont peu rapportées.



Lowther *et al.*

B/ Données épidémiologiques

La prévalence des délétions exoniques de *NRXN1* est augmentée dans la population présentant des troubles du neurodéveloppement. Elle varie de 0,11% (Dabell et al.³) à 0,21% (Lowther et al.¹) avec un OR à 8,14 (95% CI 2,91-22,72), $p < 0,0001$ comparée à une population contrôle (prévalence à 0,02%).

La prévalence des délétions introniques de *NRXN1* ne semble pas statistiquement différente entre la population présentant des troubles du neurodéveloppement et la population contrôle (Lowther et al.¹).

C/ Clinique

1- Haploinsuffisance de *NRXN1*

L'expressivité est variable :

- Troubles neuropsychiatriques : déficience intellectuelle modérée à sévère (77-92%), retard du langage (69%), trouble du spectre autistique (43-70%), TDAH (9-41%), trouble anxieux (6-7%) et schizophrénie (5%)
- Troubles neurologiques : épilepsie (14-53%) et hypotonie (38-47%)
- Dysmorphie modérée (45-71%)
- Malformations congénitales musculo squelettiques et cardiaques rares

Ces délétions sont héritées d'un parent a- ou pauci-symptomatique dans environ deux cas sur trois (Al Shehhi et al.⁴, Lowther et al.¹). La pénétrance est donc incomplète, estimé entre 46% et 78% dans la revue de littérature de l'équipe de Castronovo et al.⁵.

2- Déficit biallélique de *NRXN1*

Il s'agit de délétions exoniques homozygotes, de délétions hétérozygotes avec effet dominant négatif, ou de délétions/mutations hétérozygotes composites.

Le déficit biallélique est responsable d'un phénotype récessif sévère associant déficience intellectuelle modérée à sévère, absence de langage, constipation et anomalie du cycle nyctéméral (Pitt-Hopkins-like syndrome 2, OMIM 614325). La pénétrance est complète.

D/ Gènes impliqués et/ou candidats

NRXN1 : pLoF o/a : 0.15, pLI : 1. D'expression cérébrale, il joue un rôle dans la jonction synaptique par la formation du complexe neurexin/neuroigin. Ses implications neurobiologiques sont bien établies⁶ et les conséquences neuronales des délétions *NRXN1* ont été validées en étude fonctionnelle notamment sur cellules IPS⁷.

ARNinc AK127244 : il joue probablement un rôle important dans le phénotype neurodéveloppemental des délétions 2p16.3. L'équipe de Rizzo et al.⁸ avance que les délétions impliquant uniquement AK127244 ont un retentissement phénotypique et une fréquence similaires à celles impliquant uniquement *NRXN1*.

E/ Conclusion et résumé analytique

Les délétions 2p16.3 constitue un ensemble de délétions non récurrentes hétérogènes. Elles représentent un facteur de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux à pénétrance incomplète et expressivité variable. La pénétrance est fonction de l'impact de la délétion sur les différents transcrits de *NRXN1*.

Elles sont plus souvent identifiées dans un contexte de retard de développement prédominant sur le langage⁹, de troubles du spectre autistique avec une dysmorphie faciale. Un phénotype sévère doit amener à rechercher une déficience bi allélique de *NRXN1* et/ou à la poursuite des explorations diagnostiques.

délétion 2p16.3	PIEV	CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
-----------------	------	---

F/ Références

1. Lowther, C. *et al.* Molecular characterization of NRXN1 deletions from 19,263 clinical microarray cases identifies exons important for neurodevelopmental disease expression. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* **19**, 53–61 (2017).
2. Cosemans, N. *et al.* The clinical relevance of intragenic NRXN1 deletions. *J. Med. Genet.* **57**, 347–355 (2020).
3. Dabell, M. P. *et al.* Investigation of NRXN1 deletions: clinical and molecular characterization. *Am. J. Med. Genet. A.* **161A**, 717–731 (2013).
4. Al Shehhi, M. *et al.* NRXN1 deletion syndrome; phenotypic and penetrance data from 34 families. *Eur. J. Med. Genet.* **62**, 204–209 (2019).
5. Castronovo, P. *et al.* Phenotypic spectrum of NRXN1 mono- and bi-allelic deficiency: A systematic review. *Clin. Genet.* **97**, 125–137 (2020).
6. Hu, Z., Xiao, X., Zhang, Z. & Li, M. Genetic insights and neurobiological implications from NRXN1 in neuropsychiatric disorders. *Mol. Psychiatry* **24**, 1400–1414 (2019).
7. De Los Angeles, A. & Tunbridge, E. M. Unraveling Mechanisms of Patient-Specific NRXN1 Mutations in Neuropsychiatric Diseases Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells Dev.* **29**, 1142–1144 (2020).
8. Rizzo, A. *et al.* The noncoding RNA AK127244 in 2p16.3 locus: A new susceptibility region for neuropsychiatric disorders. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* **177**, 557–562 (2018).
9. Brignell, A. *et al.* Characterization of speech and language phenotype in children with NRXN1 deletions. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* **177**, 700–708 (2018).