



# Discussion autour d'un résultat : profil atypique en ACPA et transmission inhabituelle

*XXVIII<sup>ème</sup> colloque ATC*  
*Saint-Malo, 12 Septembre 2018*

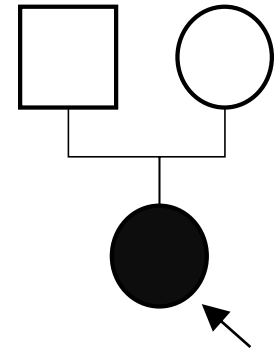
Jérémie Mortreux, Emilie Alazard, Ophélie Petit-Prenant, Nathalie Masotti, Gilles Maurel, Sylvie Chataignier, Chantal Cessot, Odile Girardot, Chantal Missirian

[jeremie.mortreux@ap-hm.fr](mailto:jeremie.mortreux@ap-hm.fr)

*Laboratoire de Génétique Chromosomique, APMH, Marseille*

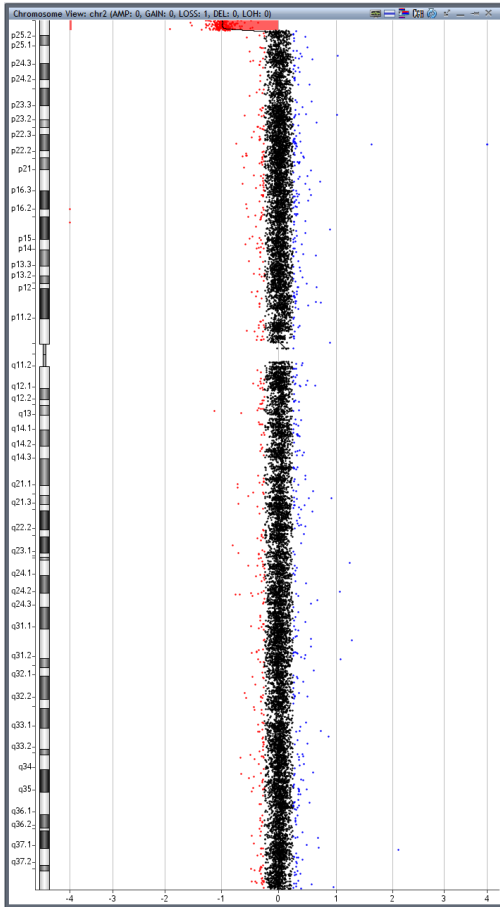
# Observation clinique

- Patiente de 21 mois adressée pour retard de développement psychomoteur et dysmorphie faciale
- Pas d'ACTD familiaux ou personnel notable
- Grossesse sans particularité
- Croissance staturo-pondérale normale
- Marche non acquise à 21 mois, retard de langage ( quelques mots)
- Discrète dysmorphie faciale (yeux enfoncés dans les orbites, sourcils horizontaux, nez droit, petite bouche, menton saillant)
- Troubles du comportement (automutilation, lésions de grattage...), tendance à l'hyperphagie

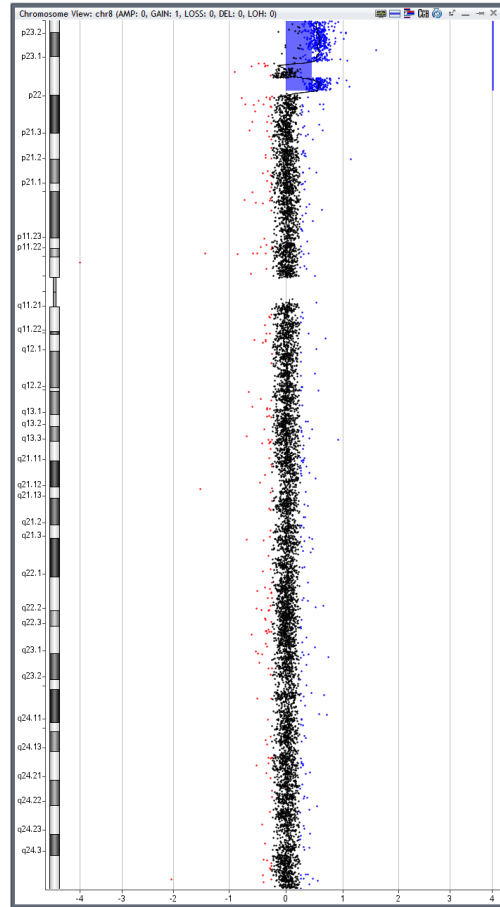


Au total, **DI syndromique sans orientation étiologique → ACPA**

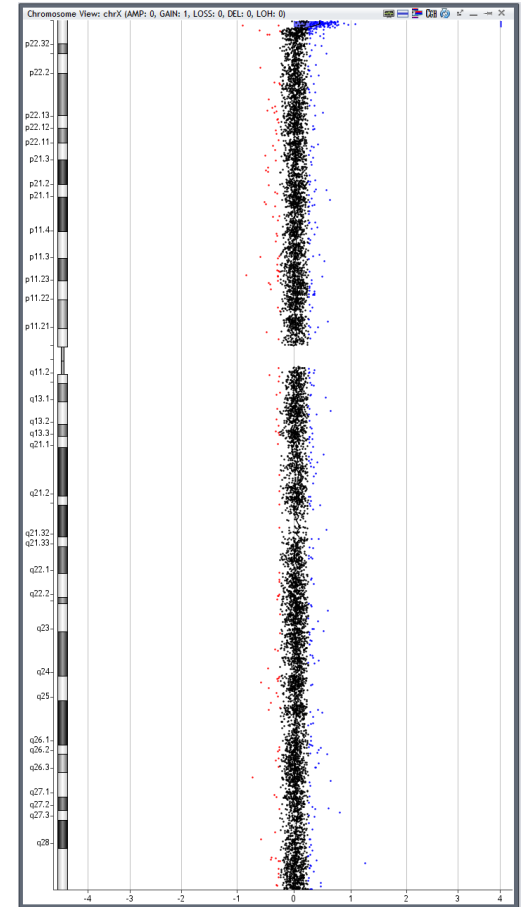
# Données d' ACPA



Chromosome 2  
Perte



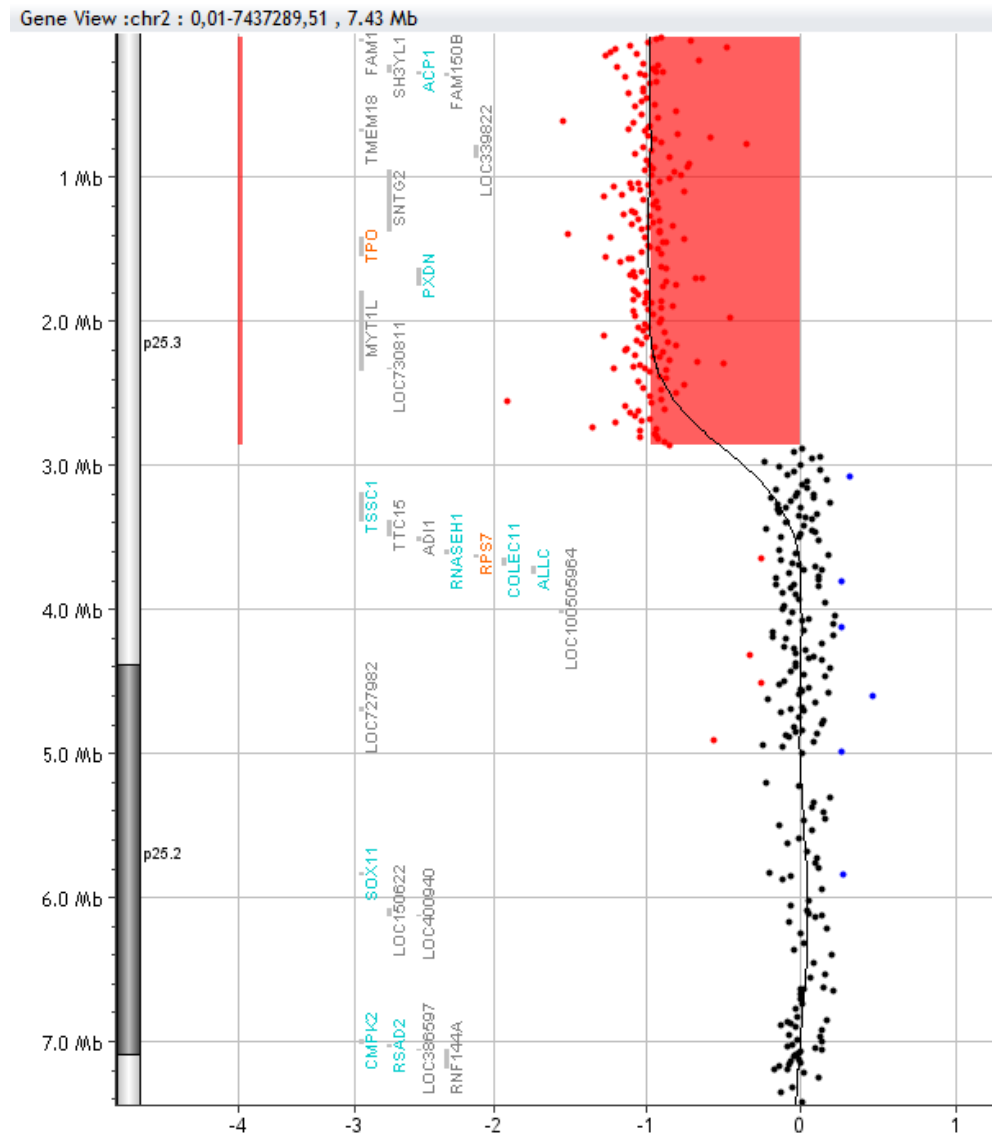
Chromosome 8  
Gains



Chromosome X  
Gain

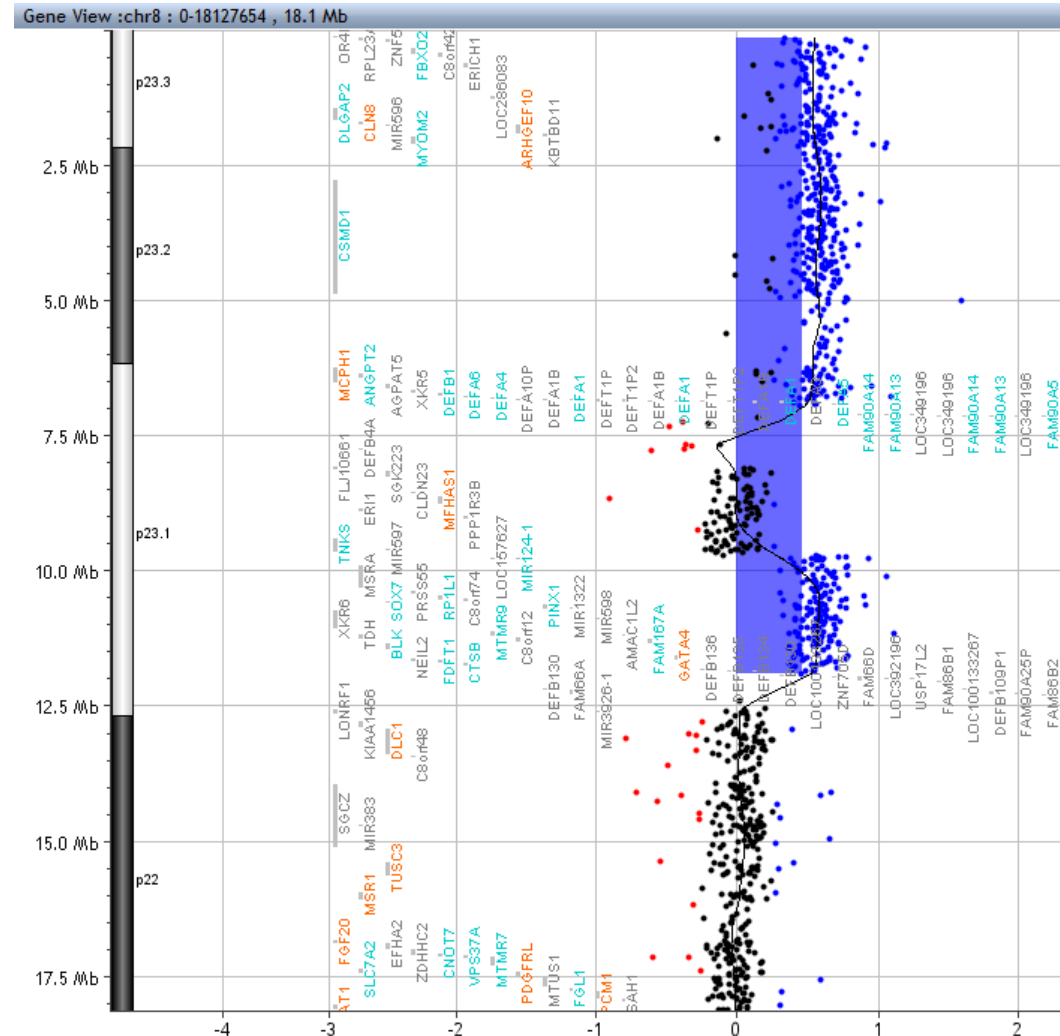
# CNV à type de perte en 2pter

- Perte
- Hétérozygote (log-ratio = -1)
- Terminale
- Homogène
- Taille minimale de 2,9 Mb
- Incluant les gènes *TPO*, *PXDN*, *MYT1L*
- **CNV pathogène**
- Monosomie 2p25.3
- Responsable de DI modérée, retard de langage, troubles du comportement (TSA, hyperactivité), obésité



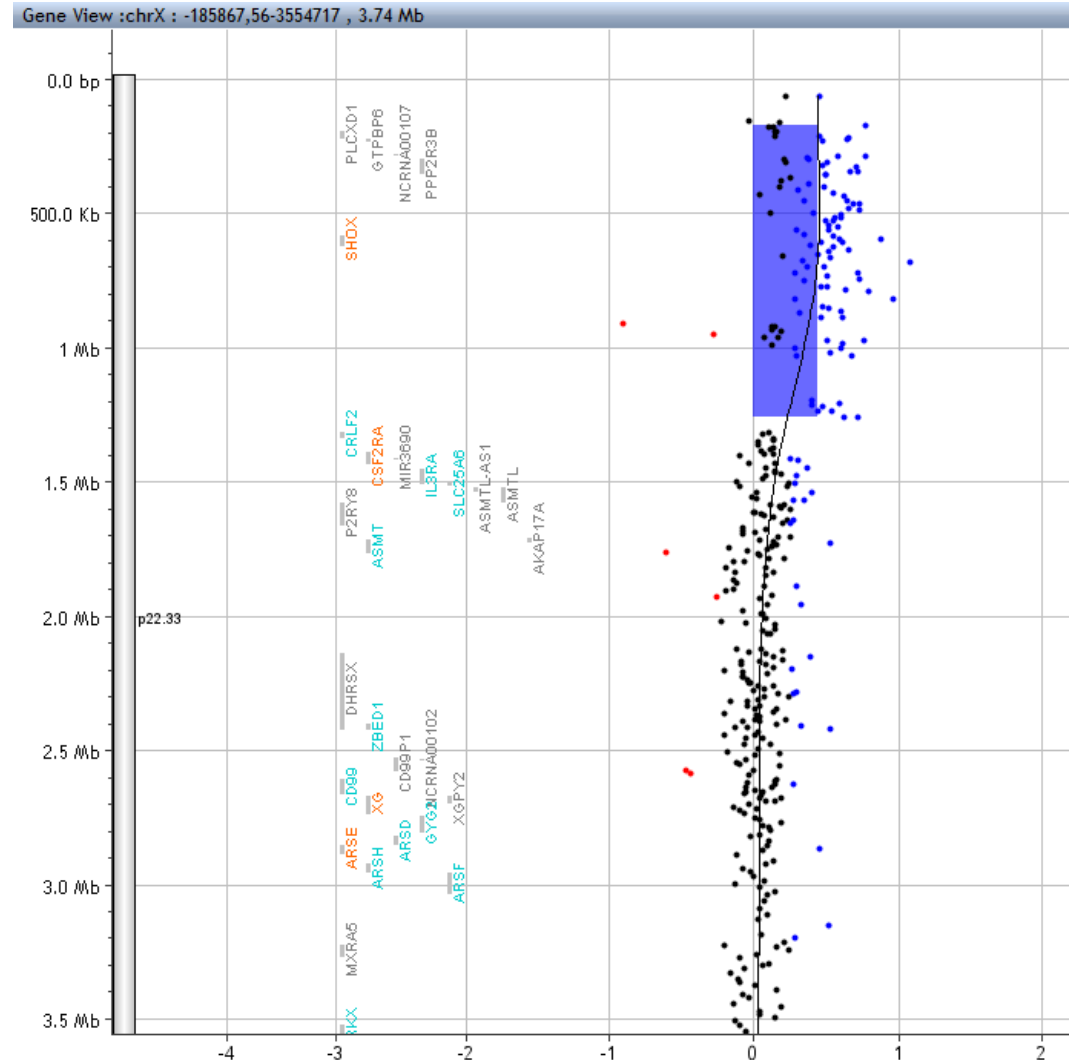
# CNV à type de gains en 8pter

- 2 gains séparés par une région diploïde
- Hétérozygotes (log-ratio = 0,58)
- Terminal et interstitiel
- Homogènes
- Taille minimale de 6,7 + 2,2 Mb
- Incluant les gènes *CLN8*, *ARHGEF10*, *MCPH1*, *RP1L1*, *BLK*, *GATA4*
- **CNV pathogènes**
- Inclut la région du syndrome de microduplication 8p23.1
- Expressivité variable
- Responsable de retard global de développement/difficultés d'apprentissage et cardiopathie
- +/- épilepsie, troubles du comportement, fente, macrocéphalie



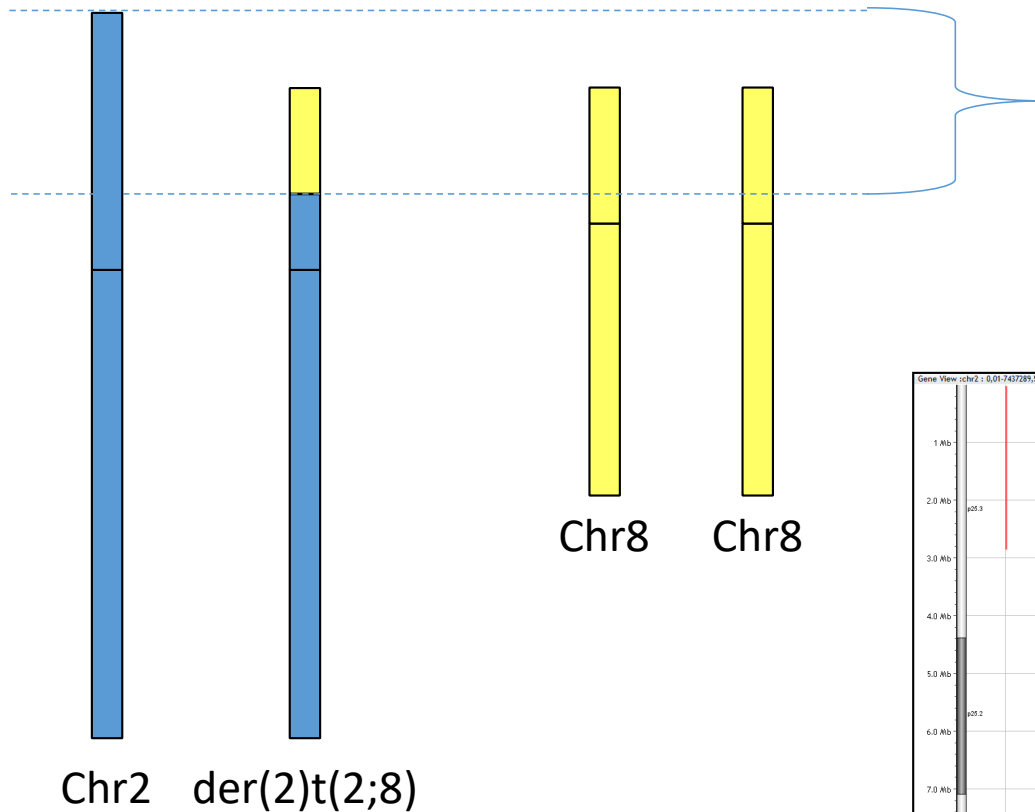
## CNV à type de gain en Xpter

- Gain
  - Hétérozygote (log-ratio = 0,58)
  - Terminal
  - Homogène
  - Taille minimale de 1 Mb
  - Incluant le gène *SHOX*
- **Pathogénicité ? Potentiellement**
  - **Pénétrance incomplète +++**
  - **Troubles du neurodéveloppement**
  - Données contradictoires dans la littérature concernant la pathogénicité des duplications de *SHOX*

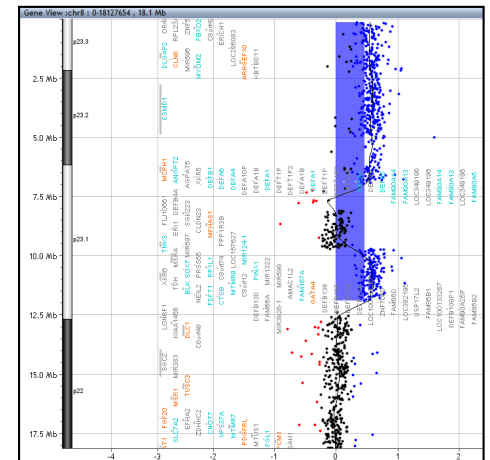
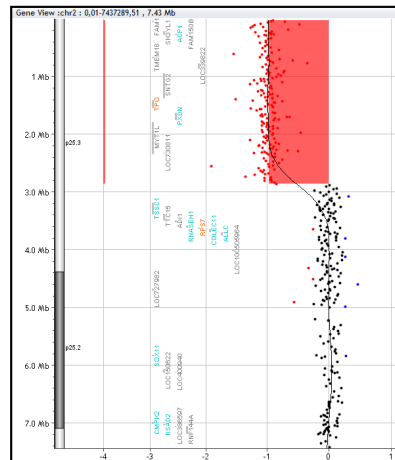


# Comment expliquer la survenue de ces CNV ?

- **Délétion terminale** + **Duplication terminale** = dérivé de translocation +++

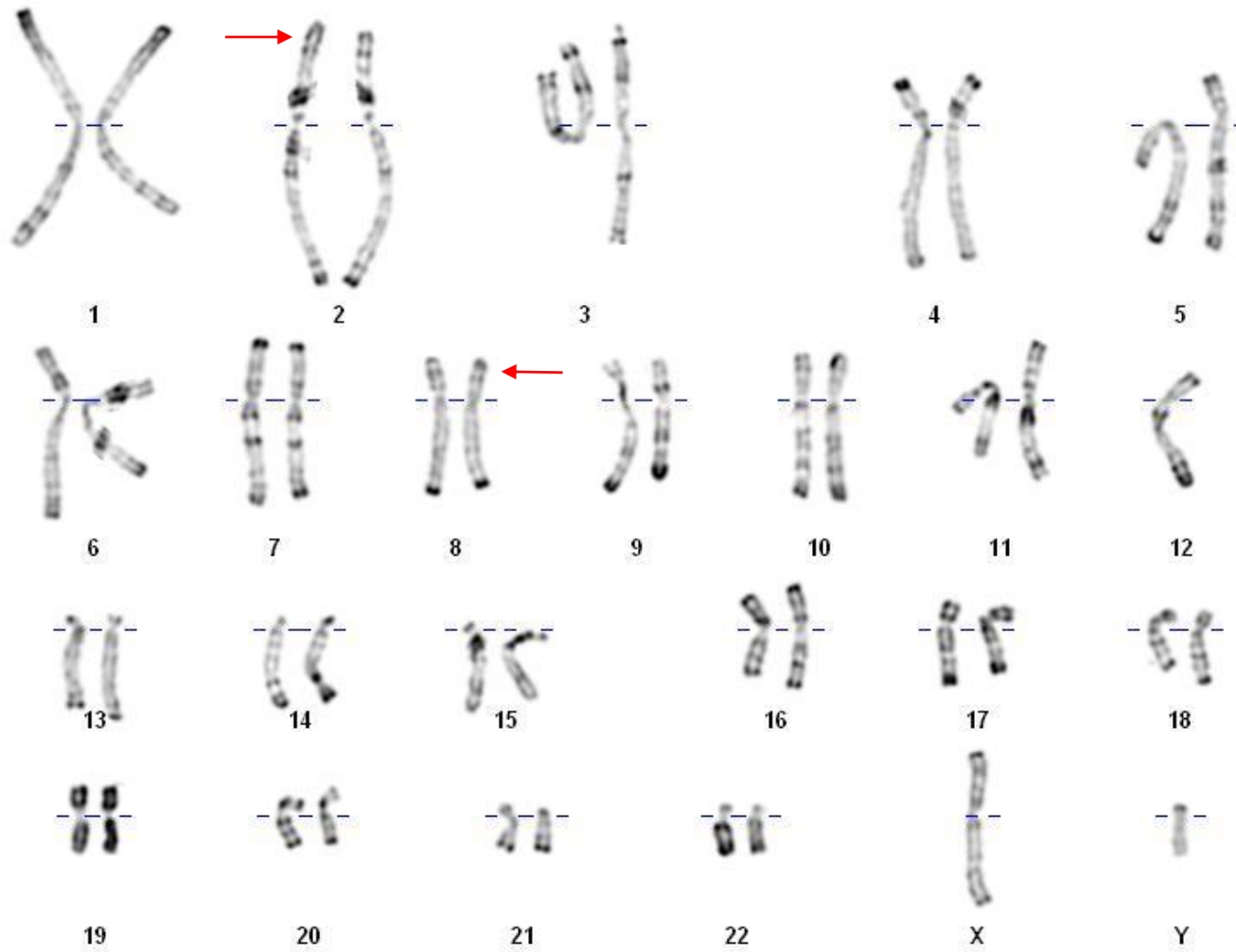


- Perte d'une partie du chromosome 2
- Gain d'une partie du chromosome 8



Remarque : le même raisonnement pourrait être fait avec le chromosome X

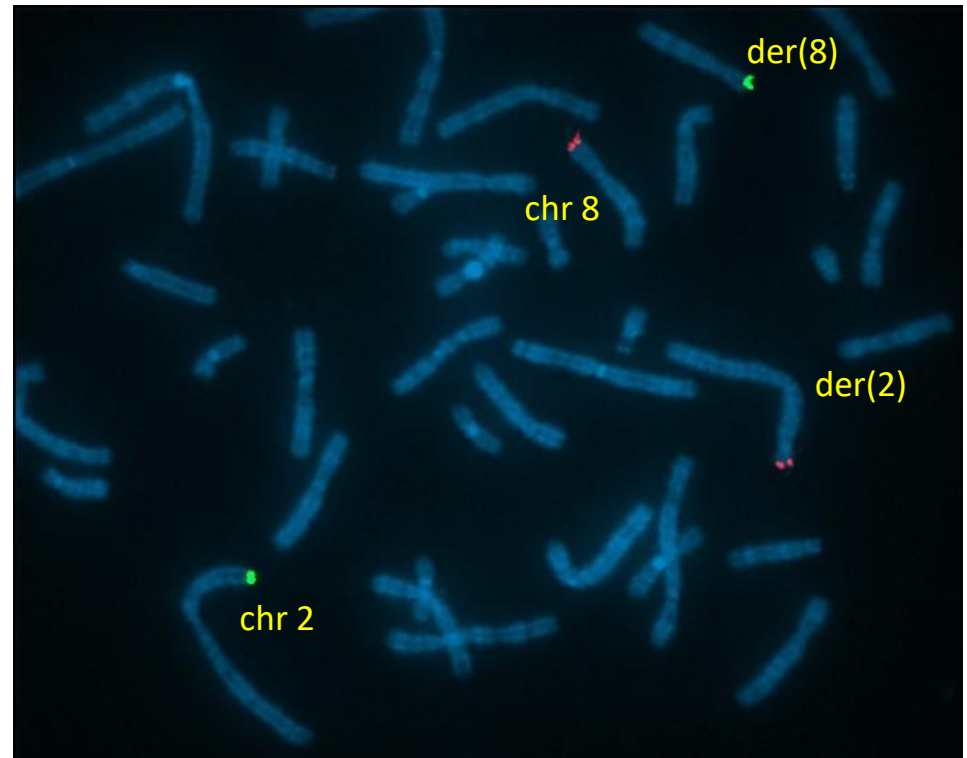
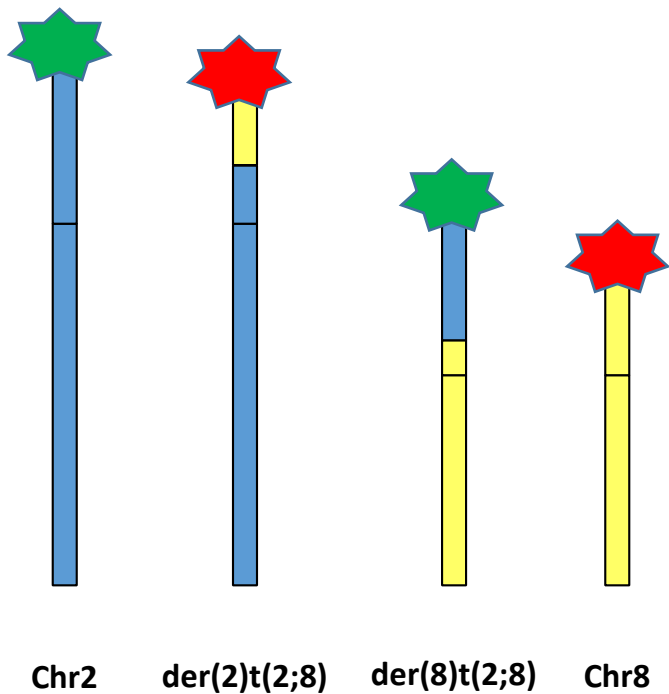
# Données de l'enquête familiale



46,XY,?t(2;8)(p22;p24)

# Données de l'enquête familiale

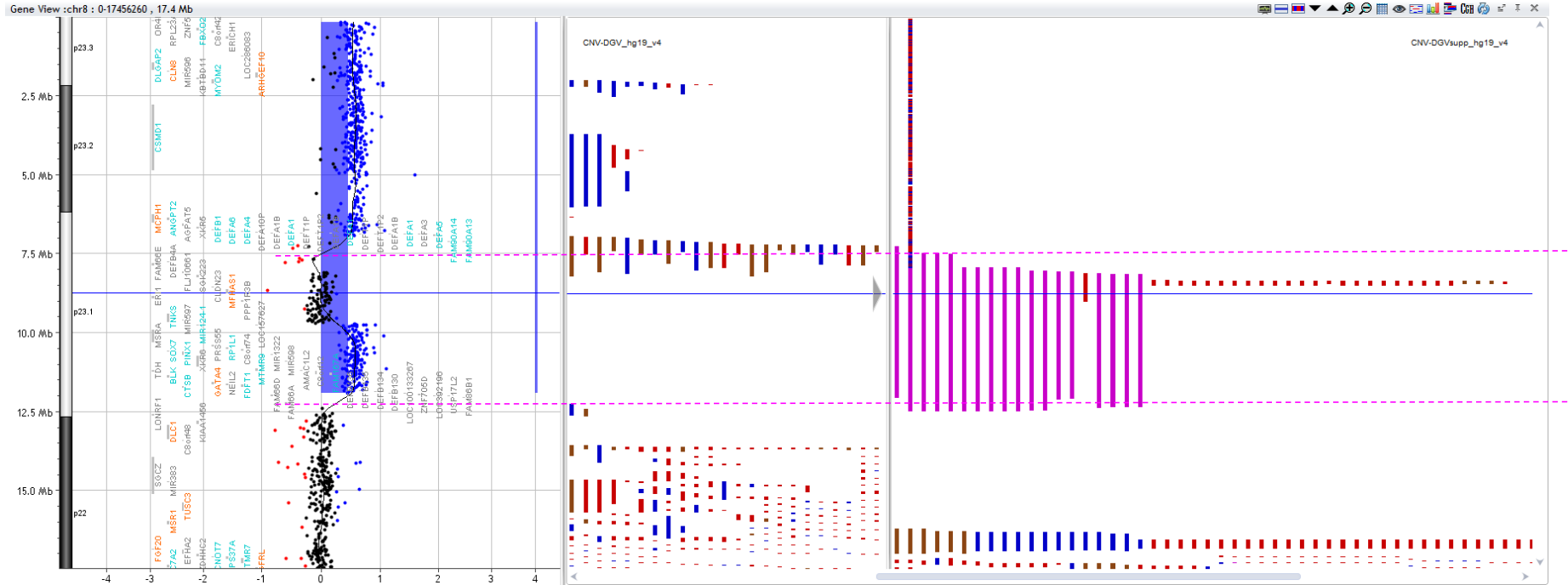
- Recherche d'un remaniement équilibré : identification d'une t(2;8) chez le père



*FISH RP11-628D16 (8q24.3)(so) + Tel 2pter (sg)*

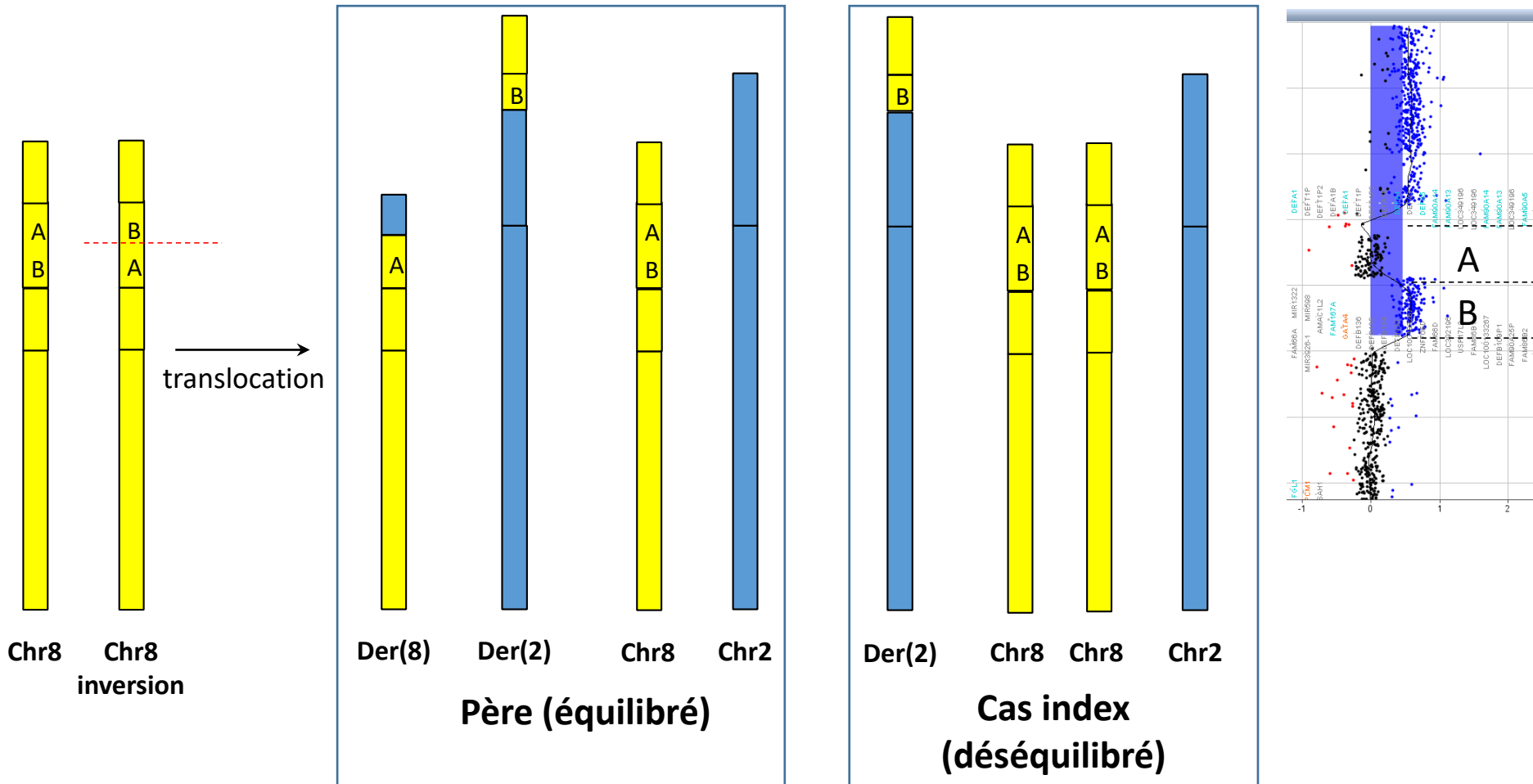


# Comment expliquer les gains en 8pter



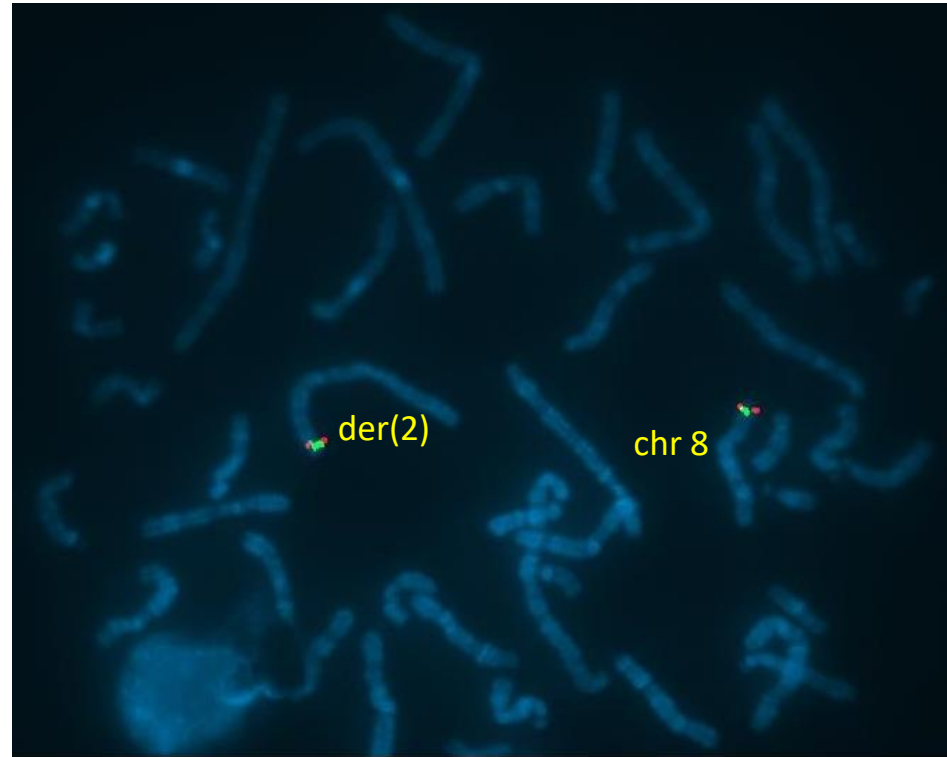
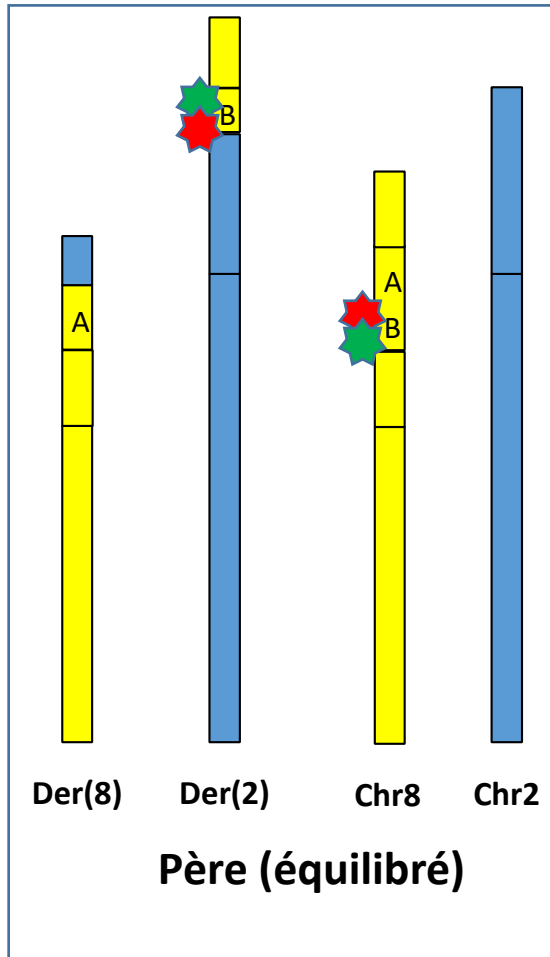
- Présence d'un polymorphisme d'inversion commun en 8p23 chez le père
- Le point de cassure sur le chromosome 8 est situé dans la région de l'inversion

# ACPA : profil atypique gains en 8pter



- Présence d'un polymorphisme d'inversion commun en 8p23 chez le père
- Le point de cassure sur le chr8 est situé dans la région de l'inversion
- ➔ La région A reste avec 2 copies chez le cas index, tandis que la région B en a 3
- ➔ Limite de l'ACPA : pas d'information sur la localisation des copies

# ACPA: profil atypique gains en 8pter



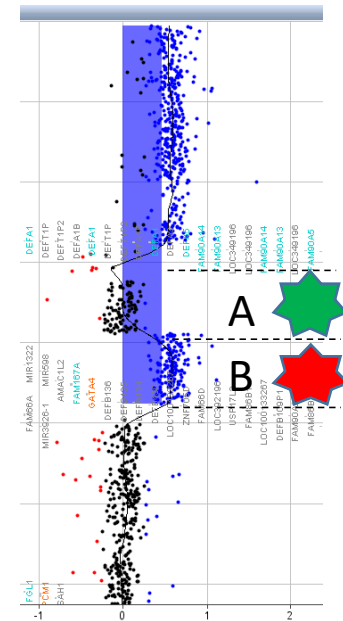
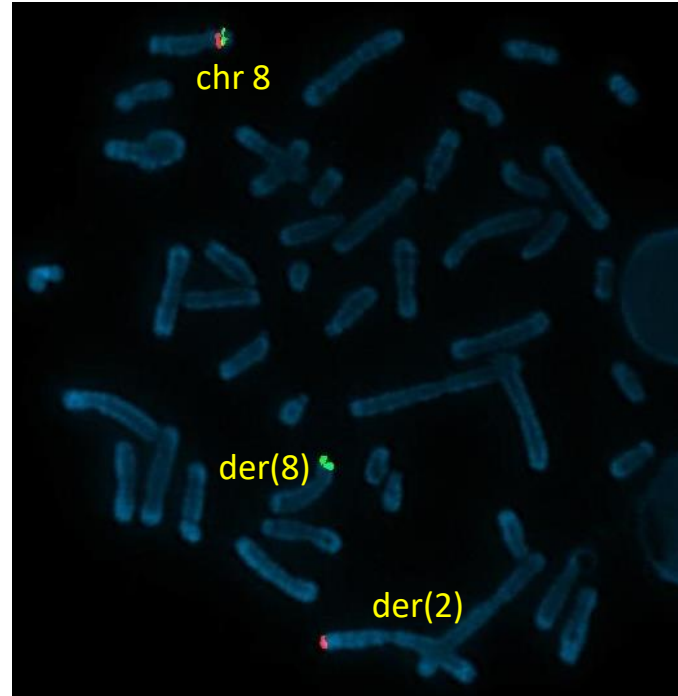
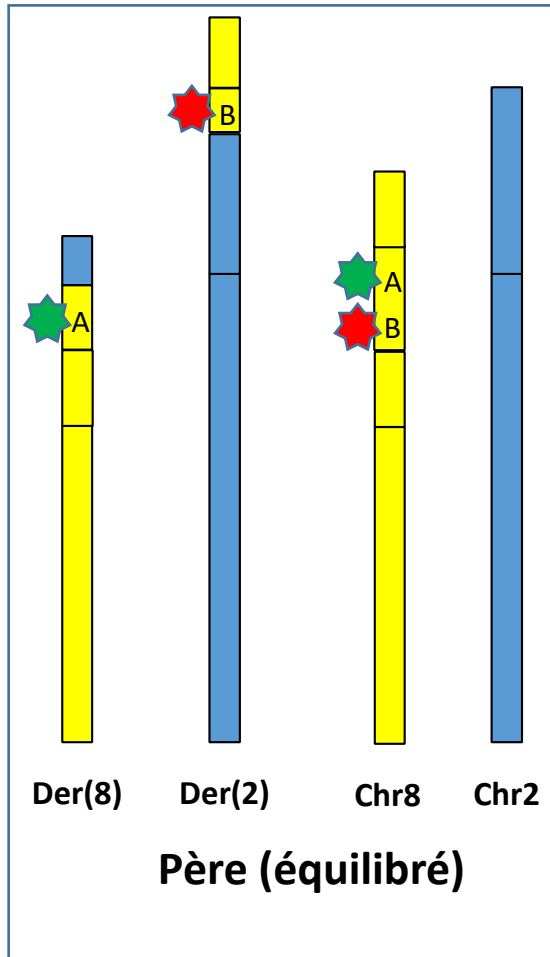
*RP11-1058B24 (8p23.1)(so)* 

*RP11-589N15 (8p23.1)(sg)* 

FISH : sondes localisées dans **la région B**, séparées d'1,5 Mb

→ Translocation avec inversion de l'ordre des sondes

# ACPA: profil atypique gains en 8pter



*RP11-399J23 (8p23.1, région A)(sg)*



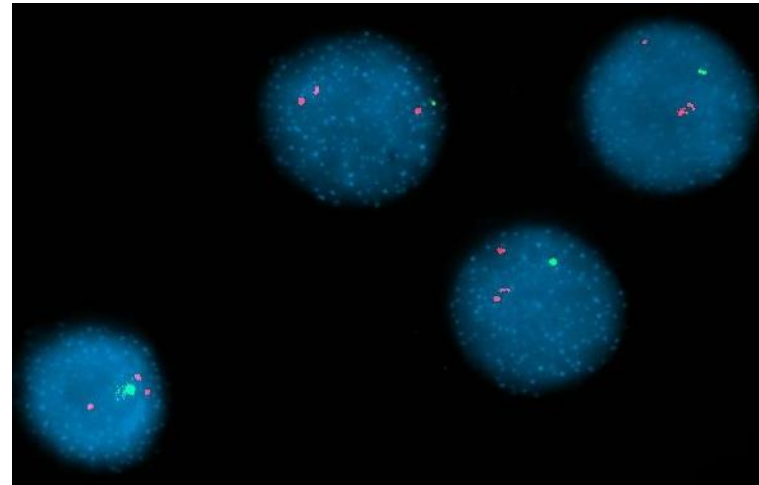
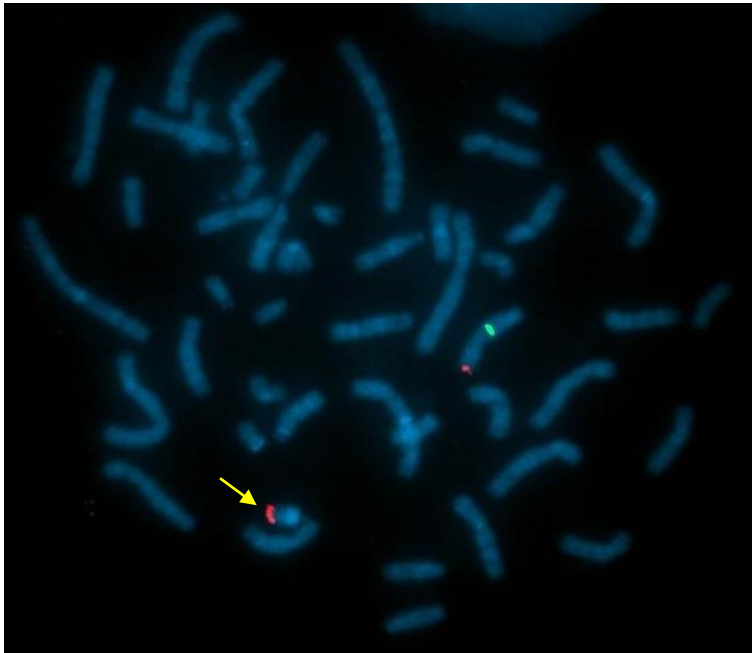
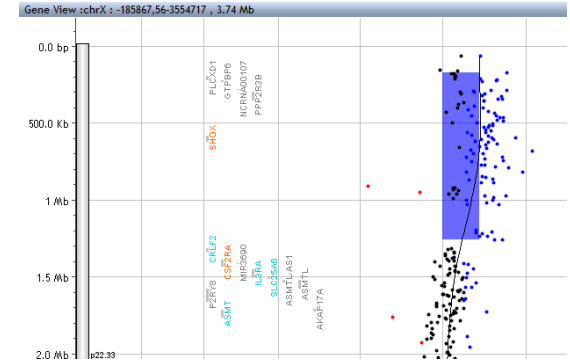
*RP11-589N15 (8p23.1, région B)(so)*



→ Translocation de la sonde rouge (région B), mais la sonde verte (région A) reste sur le chromosome 8

# Gain en Xpter

- Chez la patiente, duplication sur un X dans la région PAR1
- Enquête familiale par FISH :

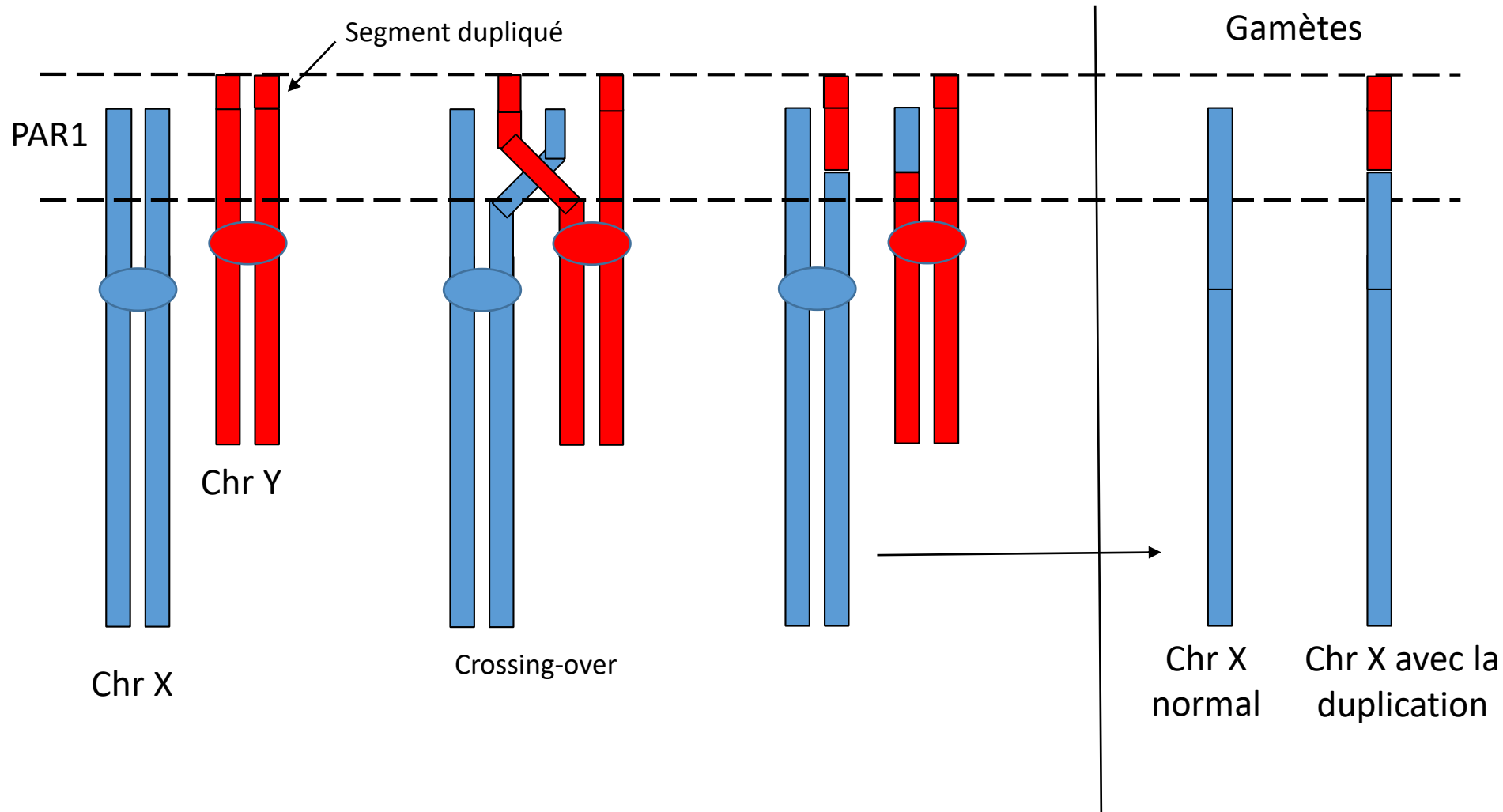


RP11-800K15 (Xp22.33, SHOX)(so) ★  
 RP1-105K17 (Xq21.1q21.2)(sg) ★

- FISH : Asymétrie de signal sur métaphases + 3 spots sur noyaux
- Duplication sur l'Y ( donc paternel) (mère : absence de duplication)
- Recombinaison méiotique de la région PAR1 entre l'X et l'Y paternel

# Duplication sur l'X hérité du père

- Recombinaison méiotique de la région PAR1 entre l'X et l'Y paternel



# Conclusion

- CNV pathogènes sur les chromosomes 2 et 8 mis en évidence en ACPA
- Responsable du phénotype
- Consécutifs à une translocation paternelle t(2;8) sur un chr8 présentant un polymorphisme d'inversion commun 8p23 avec point de cassure dans cette région
- Duplication sur l'X hérité du père suite à une recombinaison méiotique entre l'X et l'Y paternel
- Rendu comme non pathogène car hérité du père asymptomatique
- Conseil génétique : risque de déséquilibre (fausse couche ou enfant porteur d'un déséquilibre (DI... )

→ L'ACPA permet la mise en évidence de désordre génomique, mais seule l'étude des chromosomes permet de comprendre le mécanisme de survenue

# Remerciements

## **Laboratoire de Génétique Chromosomique**

Dr. Chantal Missirian

Emilie Alazard

Ophélie Petit-Prenant

Nathalie Masotti

Gilles Maurel

Sylvie Chataignier

Chantal Cessot

Odile Girardot

## **Centre de Référence des Anomalies du Développement et des Syndromes Malformatifs**

Pr. N Philip

Contact : [jeremie.mortreux@ap-hm.fr](mailto:jeremie.mortreux@ap-hm.fr)



**M**arseille  
**M**edical  
**G**enetics