



CONGRÈS DES RENCONTRES RARE 2021 - E-POSTERS

GÉNOMIQUE

POSTER 20 - MOBIDetails : UNE PLATEFORME D'INTERPRÉTATION EN LIGNE DE VARIANTS D'ADN

BAUX David^{1,2}, VAN GOETHEM Charles¹, ARDOUIN Olivier³, GUIGNARD Thomas⁴, BERGOUGNOUX Anne^{1,5}, KOENIG Michel^{1,5}, ROUX Anne-Françoise^{1,2}

¹Laboratoire de génétique moléculaire, CHU Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France, ²INM, Université de Montpellier, INSERM, Montpellier, France, ³Plateau de Médecine Moléculaire et Génomique, CHU Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France, ⁴Unité de Génétique Chromosomique, CHU Montpellier, Université de Montpellier, Montpellier, France, ⁵PhyMedExp, Université de Montpellier, INSERM, Montpellier, France.

L'avènement de la génomique, de la bioinformatique et de l'intelligence artificielle permet aujourd'hui de générer et de traiter une quantité importante de données génétiques. Pourtant, l'interprétation fine des variants par des experts reste une étape cruciale du diagnostic génétique, notamment des maladies rares. L'interprétation et les classifications qui en découlent font appel à de nombreux outils et données d'analyses et de prédictions, accessibles de façon indépendante, entraînant une perte de temps lors de l'analyse d'un variant voire une perte d'information si l'outil est difficilement utilisable par l'expert.

MobiDetails est une plateforme d'annotation et d'interprétation en ligne de variants d'ADN (substitutions, petites insertions/délétions). L'objectif est de permettre à l'utilisateur de retrouver les sources de données les plus pertinentes à l'interprétation d'un variant en une unique page web. MobiDetails utilise VariantValidator pour générer les différents nomenclatures HGVS en hg19 et hg38, présente selon le type de variant différents scores de prédictions ainsi que les données gnomAD. MobiDetails interroge des API, comme LitVar pour retrouver les articles indexés dans Pubmed faisant mention du variant d'intérêt, mais aussi LOVD ou encore Intervar pour proposer une classification ACMG semi-automatisée.

MobiDetails propose aussi des données ClinVar à jour, un focus sur les prédictions d'épissage et est accessible à l'ensemble de la communauté.

<https://mobidetails.iurc.montp.inserm.fr/MD/>

POSTER 21 - NOUVELLE METHODE DE SEQUENÇAGE DANS LA DM1 - VERS UNE CARACTERISATION GENOTYPE-PHENOTYPE AFFINEE

Y.C. Tsai¹, C. Heiner¹, T. Stojkovic^{2,3}, D. Furling², G. Bassez^{2,3}, G. Gourdon², S. Tomé²

1Pacific Biosciences, Menlo Park, CA 94025, USA

2Sorbonne Université, Inserm, Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, F-75013 Paris, France

3AP-HP, centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Île de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris France

La dystrophie myotonique de type 1 (DM1) est l'une des maladies génétiques les plus complexes présentant des manifestations cliniques très hétérogènes et causée par une expansion instable de triplets CTG pouvant atteindre 4000 répétitions. La variabilité génétique et clinique observée chez les patients dépend de la taille de l'expansion, des interruptions CNG dans la séquence et de la mosaïque somatique des répétitions. Les outils de diagnostics actuels ne permettent pas de déterminer simultanément ces paramètres chez les patients en particulier lorsque le patient est porteur de grandes répétitions. Ainsi, la corrélation génotype/phénotype reste mal comprise dans la DM1 et le conseil génétique y est extrêmement difficile. Nous avons récemment appliqué la méthode de séquençage de longue lecture (Pacific Biosciences) dans la DM1. Nous avons montré que cette nouvelle technologie permet de séquencer avec précision plus de 1000 répétitions CTG et d'estimer la mosaïque somatique chez les patients. Pour la première fois, nous avons identifié une famille de DM1 avec une expansion composée de plus de 90% de CCG associée à une atténuation des symptômes.

Les données génétiques apportées par cette nouvelle méthode de séquençage et une meilleure connaissance clinique et génétique de la DM1 permet d'envisager une médecine prédictive et personnalisée chez ces patients.

POSTER 22 - MUTATION RARE DE LA PROTEINE IQGAP1 DANS UNE FAMILLE ALGERIENNE ATTEINTE D'UN SYNDROME NEPHROTIQUE CORTICO-RESISTANT.

LAzouaou, L oukrif, S Mahrane ,M Benabadji,H Chader,A bensnouci, K Kezzal.

Laboratoire de recherche stress oxydant rein et complications associées, faculté de médecine d'Alger ,Département de pharmacie ,Université d'Alger 1

Il existe une atteinte podocytaire au cours du syndrome néphrotique cortico-résistant. Un certain nombre de protéines jouent un rôle essentiel dans la biologie du podocyte, la mutation de ces protéines engendre la pathologie sus citée. Le but de ce travail est la détermination de la mutation rare de la protéine IQGAP, qui est une protéine impliquée dans le remodelage du cytosquelette d'actine du podocyte.

Patients et méthode ; Nous avons recensé dans notre famille 6 patients atteint d'un syndrome néphrotique cortico-résistant dont 1 décès avec 4 adultes et 2 enfants issues d'un mariage consanguin avec une transmission autosomique récessive. A noté qu'il a été mentionné 3 décès d'étiologies indéterminées a un âge très jeune.

Résultats : Les patients avaient un syndrome néphrotique cortico -résistant. Le syndrome néphrotique est découvert en moyenne à l'âge de 4 ans en moyenne pour les 02 enfants et de 20 ans pour les 04 adultes. La biopsie rénale a montré des lésions glomérulaires minimales à 19 %. Une prolifération mésangiale 6 %, une hyalinose segmentaire et focale à 71 %. Les manifestations extra rénales constatées étaient liées aux complications de l'insuffisance rénale chronique.

Discussion : La protéine IQGAP1 est une protéine de 189 kDa cytoplasmique appartenant à la famille IQGAP. La famille des IQGAP est une famille de protéines d'échafaudage qui maintient le cytosquelette du diaphragme de fente du podocyte. Le séquençage des gènes a montré une mutation de la protéine IQGAP1 qui a abouti à un défaut de signalisation MAP kinase.

Conclusion : Nous avons un taux de mariage consanguin très important ce qui explique que la transmission des maladies récessives est très importante. La mutation de la protéine IQGAP1 est transmise selon le mode autosomique récessif. Une enquête génétique est indispensable.

POSTER 23 - BIOBANQUE D'ADN DES MALADIES RARES DU DÉPARTEMENT DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE DE L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE, MAROC

N. Amlal^{1,2}, S. Chafai Elalaoui¹, A. Sefiani^{1,2}

1- Génomique et Epidémiologie Moléculaire des Maladies Génétiques (G2MG), Centre GENOPATH, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Mohammed V University in Rabat, Maroc

2 Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène, Rabat, Morocco.

Une maladie rare est définie comme une maladie n'affectant pas plus d'une personne sur 2000. Malgré leur rareté, il existe plus de 8000 maladies rares qui affectent regroupées plus de 350 millions personnes à travers le monde. Elles sont souvent chroniques, évolutives et en général graves et leur expression est extrêmement diverse. Ainsi, pour les personnes y souffrant, la vie est un parcours de santé semé de tests et de consultations de spécialistes. D'où l'importance d'un diagnostic précis. Vu que plus de 80% des maladies rares sont très souvent d'origine génétique et qu'elles affectent des petites populations, les biobanques d'ADN jouent un rôle crucial dans les recherches et les essais cliniques axés sur ce type de maladies et dans le développement de nouveaux tests de diagnostic et thérapies en offrant les échantillons d'ADN difficiles à obtenir.

Au Maroc, 1 personne sur 20 souffre d'une maladie rare ce qui totalise environ 1,5 million de patients marocains atteints. Le département de génétique médicale de l'Institut National d'Hygiène est le centre de référence pour le diagnostic des maladies génétiques. Il s'occupe du diagnostic des maladies rares d'origine génétique. Ainsi, dans le cadre du diagnostic et de prise en charge des patients et familles atteints de ces dernières, le Département de génétique médicale gère une biobanque du matériel génétique lié à des pathologies génétiques rares, touchant un faible pourcentage de la population marocaine. Il dispose de près de 8000 échantillons d'ADN de maladies rares voire exceptionnelles. Nous exposons dans ce travail l'importante collection de la biobanque d'ADN du Département de génétique médicale qui joue un rôle crucial dans le diagnostic moléculaire des pathologies génétiques rares, dans les recherches biomédicales et épidémiologiques axées sur ces dernières et dans l'identification de nouvelles mutations et de nouveaux gènes à leur origine.

POSTER 24 - BASES MOLECULAIRES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES DU SYNDROME DE MEIER-GORLIN

Anne LETESSIER^{1,3}, Maud DE DIEULEVEULT¹, Penny JEGGO² and Benoit MIOTTO^{1,4}

1- Institut Cochin, CNRS UMR8104, INSERM U1016, Université Paris; Paris; France.

2- Genome Damage and Stability Centre, School of Life Sciences, University of Sussex, Brighton, BN1 9RQ, UK.

3- anne.letessier@inserm.fr

4- benoit.miotto@inserm.fr

Le Syndrome de Meier-Gorlin (MGS) est une maladie rare caractérisée par une petite taille, des petites oreilles et/ou l'absence de rotule (OMIM#224690). Depuis 2011, des mutations de facteurs de la réplication de l'ADN tels que CDT1 et les sous-unités des complexes ORC (complexe de reconnaissance des origines de réplication) et MCM sont impliquées dans l'étiologie de la maladie. Les mutations dans le gène *ORC1*, codant une sous-unité du complexe ORC, causent le phénotype le plus sévère. La mutation du gène *ORC1* la plus fréquente est la substitution de l'arginine 105 par la glutamine dans le domaine "Bromo-Adjacent Homology", un domaine fonctionnel conservé chez les mammifères, et interfère avec la fonction de ORC1 dans l'initiation de la réplication de l'ADN.

Nous avons aussi montré dans des cellules ORC1-R105Q issues de patients une diminution des marques associés à l'hétérochromatine, ce qui conforte des données précédentes rapportant le rôle de *ORC1* l'organisation de la chromatine.

Pour mieux comprendre ce phénotype, nous avons caractérisé par une approche génomique l'organisation chromatinienne des cellules ORC1-R105Q issues de patients, via la cartographie de 3 marques histones caractéristiques de l'euchromatine et de l'hétérochromatine ; et révélé les régions du génome altérées par rapport à une cellule ORC1 «wild-type». Pour explorer les conséquences fonctionnelles de ces altérations, nous avons aussi introduit la mutation R105Q de ORC1 chez la souris pour créer le premier modèle murin de la pathologie. Les souris homozygotes mutantes sont viables et présentent des défauts de développement au niveau de tissus spécifiques.

Nos travaux offrent donc un éclairage nouveau sur l'origine et le développement de la pathologie.

POSTER 25 - IDENTIFICATION D'UNE NOUVELLE MUTATION DU GÈNE *SGCA* CHEZ UNE FAMILLE MAROCAINE AVEC LGMD2D PAR SÉQUENÇAGE A HAUT DÉBIT

Yasmina Rahmuni^{1,2}, Youssef El Kadiri^{1,2}, Fatima Zahra Ouadghiri³, Jaber Lyahyai¹, Abdelaziz Sefiani^{1,2}, Ilham Ratbi¹

¹ Équipe de recherche en Génomique et Épidémiologie Moléculaire des Maladies Génétiques (G2MG), Centre de Génomique des Pathologies Humaines (GENOPATH), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V de Rabat, Maroc.

² Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène de Rabat, Maroc.

³ Cabinet privé de pédiatrie et neuropédiatrie, Rabat, Maroc.

Les dystrophies musculaires des ceintures (Limb Girdle Muscular Dystrophies, LGMD) sont un groupe hétérogène de myopathies autosomiques récessives ou plus rarement dominantes. Elles affectent les ceintures pelvienne et/ou scapulaire avec ou sans atteinte cardiaque et/ou respiratoire. L'alpha-sarcoglycanopathie (LGMD2D ou LGMD R3 α -sarcoglycan-related) est une forme autosomique récessive due à des mutations du gène *Alpha-sarcoglycane* (*SGCA*). Nous rapportons le cas d'un patient marocain âgé de 8 ans qui présentait un syndrome myopathique avec un taux de créatine kinase sérique élevé et un électromyogramme myogène. En suivant la stratégie de diagnostic moléculaire des dystrophies musculaires adoptée dans notre pays en l'absence d'orientation immunohistochimique, nous avons exclu par PCR multiplex les délétions d'exons récurrentes du gène de la *dystrophine* ainsi que la mutation récurrente c.525delT du gène *SGCG* (LGMD2C) par séquençage Sanger direct. À l'âge de 9 ans, le patient a pu bénéficier d'une biopsie musculaire avec analyse immunohistochimique dont le profil était compatible avec une alpha-sarcoglycanopathie. Le séquençage à haut débit du gène *SGCA* sur la plateforme Ion PGM a identifié chez lui une nouvelle mutation NM_000023.3(*SGCA*): c.701delA (p.Asp234AlafsTer14) à l'état homozygote. Nous illustrons à travers cette observation l'utilité des nouvelles technologies de séquençage à haut débit dans le diagnostic des maladies génétiques hétérogènes pour une prise en charge adaptée des patients et un conseil génétique approprié des familles.

POSTER 26 - IDENTIFICATION D'UNE NOUVELLE LARGE DELETION DU GENE *COLQ* PAR NGS CHEZ UNE PATIENTE MAROCAINE ATTEINTE DU SYNDROME DE MYASTHENIE CONGENITALE

Youssef El Kadiri ^{1,2}, Zhour El Amrani ^{1,2}, Ilham Ratbi ¹, Abdelaziz Sefiani ^{1,2}, Jaber Lyahyai ¹

¹ Centre de Recherche en Génomique des Pathologies Humaines (GENOPATH), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V de Rabat, Maroc.

² Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène de Rabat, Maroc.

Introduction : les syndromes des myasthénies congénitales (SMC) sont des maladies rares d'origine génétique. Elles sont dues à des anomalies de fonctionnement de la jonction neuromusculaire et se manifestent de manière très variable par une fatigabilité musculaire permanente ou temporaire. À ce jour, 32 gènes sont impliqués dans les SMC avec une transmission autosomique dominante et/ou récessive. Le SMC avec déficit en acétylcholinestérase en particulier est dû à des mutations bialléliques dans le gène *COLQ* avec des signes cliniques qui se manifestent le plus souvent dès la naissance ou à l'âge infantile.

Objectifs : Montrer l'intérêt du séquençage NGS dans le diagnostic précis des cas hétérogènes de SMC dont le tableau clinique peut être en plus chevauchant avec les myopathies congénitales et infantiles.

Patient et méthodes : Nous avons investigué par un séquençage de l'exome clinique (CES) une patiente marocaine âgée de 28 mois présentant une hypotonie congénitale associée à une faiblesse musculaire axiale et cervicale, un retard moteur global, un ptosis bilatéral et une fatigabilité à l'effort.

Résultats : L'analyse des données de NGS a révélé la présence à l'état homozygote chez la patiente d'un nouveau variant CNV de type large délétion de l'exon 13 du gène *COLQ*, NM_005677.4(*COLQ*):c.(814+1_815-1)_(954+1_955-1)del. La confirmation de cette délétion a été réalisée par PCR en temps réel.

Conclusions : Notre observation clinique illustre l'utilité indéniable du NGS dans le diagnostic moléculaire précis des formes hétérogènes de SMC pour une prise en charge adaptée des patients, un conseil génétique adéquat des familles et de manière plus large une meilleure caractérisation du profil mutationnel de ces maladies dans notre population.

POSTER 27 - IDENTIFICATION D'UNE NOUVELLE MUTATION D'ÉPISSAGE DU GÈNE D'EMERINE (*EMD*) PAR NGS CHEZ UNE FAMILLE MAROCAINE ATTEINTE DE DYSTROPHIE MUSCULAIRE D'EMERY DREIFUSS

Youssef El Kadiri ^{1,2}, Yasmina Rahmuni ^{1,2}, Maryem Sahli ^{1,2}, Jaber Lyahyai ¹, Abdelaziz Sefiani ^{1,2}, Ilham Ratbi ¹

¹ Centre de Recherche en Génomique des Pathologies Humaines (GENOPATH), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohammed V de Rabat, Maroc.

² Département de Génétique Médicale, Institut National d'Hygiène de Rabat, Maroc.

Introduction : La dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (DMED) est une maladie neuromusculaire, caractérisée par une faiblesse et une atrophie musculaires associées à des rétractions tendineuses précoces et une cardiomyopathie tardive. La prévalence est estimée à 1/300 000. Plusieurs gènes sont associés à la DMED dont les deux majoritaires *EMD* (récessif liée à l'X) et *LMNA* (autosomique dominant et récessif) sont en cause chez 55% des patients. Le diagnostic clinique repose sur la triade clinique mais en raison de l'hétérogénéité intra et inter-familiale, seul le diagnostic moléculaire par NGS permet de confirmer avec certitude la DMED en identifiant la mutation dans le gène causal.

Patients et méthodes : Nous avons investigué par un panel de gènes personnalisé, un patient marocain âgé de 40 ans présentant un tableau clinique évocateur d'une DMED avec une atteinte cardiaque. L'identification de la mutation en cause chez lui nous a permis de répondre à la demande de diagnostic de statut de conductrice chez plusieurs de ses apparentées à risque.

Résultats : le séquençage NGS a permis d'identifier chez le propositus une nouvelle mutation d'épissage du gène *EMD* à l'état hémizygote, NM_000117.3(*EMD*):c.399+1G>T. Le séquençage Sanger a confirmé la présence de cette mutation chez le propositus à l'état hémizygote et chez sa mère à l'état hétérozygote, ainsi que deux de ses trois tantes maternelles. Le séquençage du cDNA a confirmé le caractère délétère de la mutation en montrant un saut de l'exon 4.

Conclusions : Le diagnostic moléculaire par NGS chez cette famille nous a permis de préciser la cause génétique associée à la forme phénotypique, de déterminer le statut des apparentés à risque qui le souhaitent et d'offrir un conseil génétique approprié.