

Réseau  
AChro-Puce



Réseau d'Analyse

Chromosomique

sur Puces à ADN

# 12<sup>o</sup> réunion du réseau AChroPuce / DESC

Paris, le 20 juin 2018

- 1) Introduction : 12<sup>o</sup> réunion *Damien Sanlaville* (10h00-10h10)
- 2) L'EEQ ACPA 2018 *Damien Sanlaville / Martine Doco* (10h10 – 10h40)
  - EEQ ACPA post natal
  - EEQ ACPA test
- 3) ACPA DPN : révision du guide de bonnes pratiques (10h40-11h15)
- 4) Réseau NGS diagnostic, *Jean Muller* (11h15-11h30)
- 5) Le projet DEFIDIAG, *Bénédicte Gérard* (11h30-12h00)
- 6) Point sur les bases de données (12h00-12h30) Frédéric Bilan, Equipe Marseille, Agilent
  - Agilent / Cartagena (20')
  - Bancco (10')
- 7) Gouvernance du réseau *Damien Sanlaville* (12h30-12h45)
- 8) Point sur les groupes de travail *Damien Sanlaville* (12h45-12h55)
- 9) Accréditation flash *Damien Sanlaville* (12h55-13h00)

# Programme

- 1) Bilan du réseau ACPA 2017 : *Serge Romana et Damien Sanlaville*  
(14h00-15h00)
- 2) Le PFMG 2025 (bioinfo AUP et SeqIOA)
  - D
  - L **Retour ESHG** de SV
- 3) Cas cliniques : Merci d'apporter des cas
- 4) Questions diverses

# 1) Introduction

Damien Sanlaville

## **2) EEQ ACPA 2018**

Martine Doco

Damien Sanlaville

# Objectifs de l'EEQ

- Voir si les laboratoires / biologistes
  - Trouvent le ou les CNVs importants en cliniques
  - Savent interpréter médicalement ces CNVs
  - Suivent les recommandations

# Deux EEQ

- ACPA prénatal sur données brutes : pas de parties techniques sauf les laboratoires qui n'utilisent pas Agilent.
- ACPA post natal

# Difficultés

- Envoi des données : gros fichiers. Fichier ftp HCL mais données disponibles seulement 10 jours. Nécessité d'envoyer les données à 3 reprises en 2017, assistance en 2018
- Demande des CNVs du sujet de référence. Technique sans « témoin ». Puce désignée pour avoir le minimum de CNV polymorphe. Fréquent de ne pas avoir de CNV.
- Pour Agilent :
  - Nécessité du fichier design (xml)
  - Difficulté pour installer le fichier (clavier US)

# Difficultés

- Envoi des données : gros fichiers. Fichiers par ftp HCL mais données disponibles seulement 10 jours. Nécessité d'envoyer les données à 3 reprises
- Demande des CNV pour le sujet de référence. Technique « ... ». Puce designée pour avoir le ... CNV polymorphe. Fréquent de ... de CNV.
- Pour ... :
  - Nécessité du fichier design (xml)
  - Difficulté pour installer le fichier (clavier US)

**Moins de difficultés**

# Démarche de Certification

PAC-FE-06A Charte de déontologie pour l'organisation des EEQ de l'ACLF

Association des cytogénéticiens de langue française  
Processus Pilotage et Amélioration Continue (PAC)



## Charte de déontologie

Les personnes intervenant dans l'organisation des EEQ proposés par l'ACLF se doivent de travailler dans le respect de règles déontologiques destinées à garantir aux laboratoires participants à ces EEQ **RIGUEUR**, **INTÉGRITÉ** et **CONFIANCE** dans le travail accompli.

Signé par tous les experts

# Démarche de Certification

PRO-FE-03 a3-ACPA

Association des cytogénétiiciens de langue française  
Processus EEQ Prospectifs (PRO) ACPA



## ACPA – Formulaire individuel de validation du cas

**Date :** 4 avril 2015

**Nom de l'EEQ :** ACPA

**Choix du patient :** Patient suivi à Paris ayant donné son accord

**Prélèvement du patient :** 21 janvier 2015

**Consentement signé** précisant que le prélèvement est réalisé dans le but d'une étude pour l'EEQ ACPA/Puce à ADN

**Oui**

Consultable préciser où : consultable dans le dossier

Remplis par deux laboratoires : fiche de synthèse

# Textes de référence

**Analyse Chromosomique sur puce à ADN (ACPA):**

**GUIDE DES BONNES PRATIQUES**

*Version 1.0 Novembre 2010*

**GUIDE DE BONNES PRATIQUES EN CYTOGENETIQUE**

**Version 1 - 2000**

**Version 2 - 2007**

**Version 3 - 2014**



# Textes de référence



## Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal)

7 juin 2013

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 14 sur 147

## Décrets, arrêtés, circulaires

### TEXTES GÉNÉRAUX

#### **MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ**

Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales

# Compte rendu

HAS / ABM

## a. Variant ayant une conséquence clinique connue

- Résultat en rapport avec l'indication de la prescription

Ce résultat doit être rendu pour que la personne testée en soit informée par le médecin prescripteur au moment du rendu du résultat.

- Résultat sans rapport avec l'indication de la prescription

Si une anomalie génétique dont les conséquences sont susceptibles de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins est diagnostiquée, ce résultat sera mentionné dans le compte rendu si la personne testée l'a souhaité au moment de l'information et du consentement.

## b. Variant n'ayant pas de conséquence clinique

Ces résultats ne sont pas mentionnés.

## c. Variant dont la conséquence clinique est inconnue

Les connaissances dans le domaine de la génétique évoluent de manière continue et par conséquent, l'interprétation du résultat peut évoluer dans le temps.

Ce type de résultat doit être mentionné au compte-rendu en précisant qu'il ne devra pas être utilisé pour la prise en charge, en particulier en diagnostic prénatal et pour l'information de la parentèle.

# Textes de référence

## **GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE L'ANALYSE CHROMOSOMIQUE SUR PUCE A ADN (ACPA) EN PERIODE PRENATALE**

**Version 1.0 Septembre 2013**

**Version rédigée par le groupe ACPA et DPN et le groupe qualité du  
réseau Achropuce**

**Et discuté le 26 juin 2013 avec l'ensemble des membres du réseau  
présent à la 7<sup>o</sup> réunion nationale du réseau AChroPuce**

# Introduction

- EEQ ouvert à tous en 2018
  - Conservation du même mode de fonctionnement
  - Laboratoires publics / privés, ACLF et non ACLF

## — PLANNING —

EEQ	Ouverture Clôture	Fin d'inscription	Période de soumission	Période d'expertise	Début d'envoi des rapports	Accessible pour
<u>EEQ ACPA 2018</u>	25-04- 2018 30-08- 2018	01-06-2018	25-04-2018 01-06-2018	02-06-2018 16-06-2018	30-06-2018	Labo ACLF et <u>Labo extérieur</u> (1)
<u>EEQ ACPA 2018 DPN</u>	25-04- 2018 30-08- 2018	01-06-2018	25-04-2018 01-06-2018	02-06-2018 16-06-2018	30-06-2018	Labo ACLF et <u>Labo extérieur</u> (1)

Tous les documents sur le [forum](#) : moins de problèmes pratiques

# Organisation

- Trouver deux patients
  - Post natal : essai sur un autre tissu que les lymphocytes : cas de Reims (Patient Dr Doco, CHU de Reims).
  - Pré natal : Cas du CHU de Lyon
- Nécessité d'une pré inscription (L. Caine)
  - Préparation quantité suffisante d'ADN
  - Envoie des ADN
- Notice explicative et lettre « clinique »
- Gestion des laboratoires non ACLF OK
- Pas de test sur plateforme SNP
- **Test par 2 laboratoires**
- **Bon déroulement**
- Merci aux experts pour la rapidité

# EEQ 2018

- Phase de pré inscription
  - Post natal : 38 laboratoires (40 en 2017)
  - Pré natal : 35 laboratoires (36 en 2017)
  - Envoi de 38 ADN
- Phase inscription / soumission / expertise :  
mêmes dates

# EEQ 2018

- Post natal
  - 38 laboratoires ont souhaité participer
  - 35 laboratoires ont soumis (pb délai ?)
  
- Prénatal
  - 35 laboratoires ont souhaité participer
  - 32 laboratoires ont soumis (pb délai ?)

# EEQ ACPA **DPN** 2018

Prospectif sur données fournies

Chère Collègue, Cher Collègue,

Merci d'avoir accepté de réaliser une analyse chromosomique sur puce à ADN pour **Mme L.A. née le 11/11/1989**, à partir de l'ADN extrait des amniocytes issus de la culture de liquide amniotique.

Pour mémoire, il s'agit d'une patiente âgée de 28 ans primipare primigeste. Le couple n'est pas apparenté et ne présente aucun antécédent.

Lors de l'échographie du 2<sup>ème</sup> trimestre réalisée à 22SA+2j, la croissance est satisfaisante, le cœur est horizontalisé donnant l'impression d'une anomalie pulmonaire. Au niveau des extrémités, impression de syndactylie (3,4) de la main D et (1,2) du pied G.

La patiente a bénéficié d'une ponction de liquide amniotique à 24 +2J. Le caryotype fœtal est normal (46,XX).

Comme discuté lors de la dernière réunion du CPDPN, nous souhaitons réaliser une ACPA sur la culture cellulaire de la PLA prélevée le 27 mars 2017.

Le compte rendu d'échographie, les consentements et l'attestation de consultation qui ont été signés sont disponibles dans le dossier clinique.

Bien cordialement.


32 dossiers à expertiser  
32 dossiers notés

## Résultats

Expertise par 2 groupes d'experts (2 x 2)  
2 Superviseurs


# Pré analytique / qualité

Tous les laboratoires ont pu réaliser l'EEQ

	2016 (32)	2017 (35)	2018 (32)
 Est ce que la nature du prélèvement a été précisée ?			
Points			
<input checked="" type="radio"/> Oui +1	32 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	32 oui, 0 Non
<input type="radio"/> Non 0			



**Indication** : 2016 : 27 Oui / 5 Non; 2017 : 35 Oui / 0 Non; **2018** : 32 Oui / 0 Non

Il faut **noter l'indication** : Arrêté du 27 mai 2013 paru le 7 juin 2013

 Au moins un paramètre sur la qualité de l'expérience est-il précisé			
Points			
<input checked="" type="radio"/> Oui +1	2016 (32)	2017 (35)	2018 (32)
<input type="radio"/> Non 0	32 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	32 oui, 0 Non

Au moins 1 paramètre qualité cité mais pas toujours les « normales »

# Renseignements

 Niveau de résolution précisé ?	2016 (32)	2017 (35)	<b>2018</b> (32)
Points			
<input type="radio"/> Oui +1	<b>30</b> oui, <b>2 Non</b>	<b>33</b> oui, <b>2 Non</b>	<b>32</b> oui, <b>2 Non</b>
<input type="radio"/> Non 0			
 Mention des limites de l'examen ?	2016 (32)	2017 (35)	<b>2018</b> (32)
Points			
<input type="radio"/> Oui +1	<b>32</b> oui, <b>0 Non</b>	<b>35</b> oui, <b>0 Non</b>	<b>32</b> oui, <b>0 Non</b>
<input checked="" type="radio"/> Non 0			

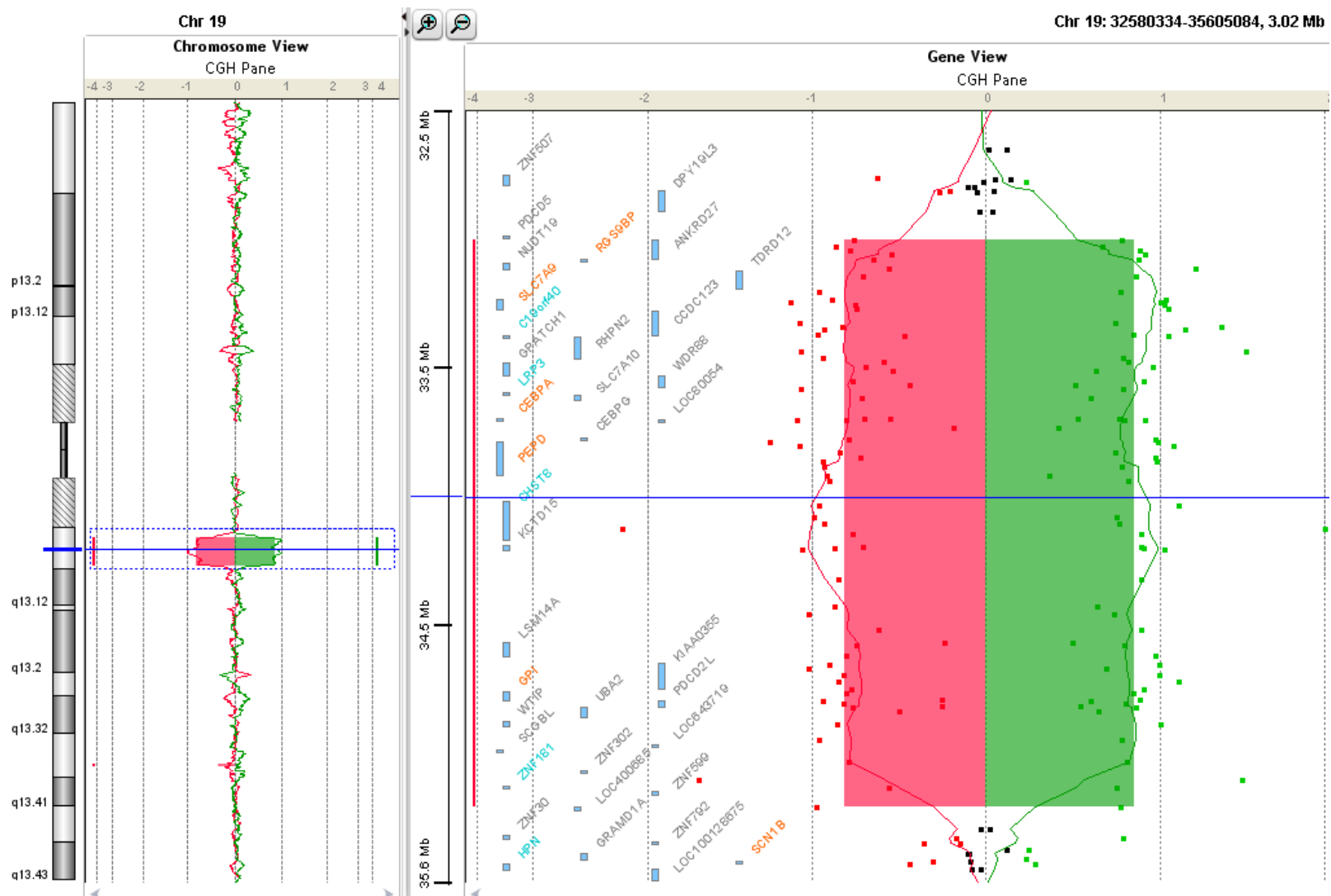
Version du génome 32 / 32 **OK**

Mentionner la résolution théorique / **pratique**. Pas toujours clair

Partie résultat

# EEQ prénatal 2018

Délétion en 19q13.11 de 2,2 Mb allant de 33088213 à 35310609 pb (GRCh37)



Courbe rouge : Patient en Cy5 – Témoin 1 en Cy3  
Courbe verte : Témoin 2 en Cy5 – Patient en Cy3



# EEQ ACPA prénatal

- Formule ISCN **2016**
- Ne pas sanctionner si l'hétérozygotie n'a pas été notée
- Tolérance +/- 400 kb
- Si CNV en 19q interprété en CNV bénin : 0
- Respect du guide des bonnes pratiques

# Formules acceptées


- Pour les bornes, cela dépend de la puce et si les personnes ont décrites la perte avec la taille max ou taille min.
- **Accepter seulement ISCN 2016**
- `arr[GRCh37] 19q13.11(33088213_35310609)x1`
- `ou`
- `arr[hg19] 19q13.11(33088213_35310609)x1`

# Partie résultat

2016 (32)

**2017 (35)**

**2018 (32)**

 Le résultat est il conforme au résultat attendu (résultat officiel donné lors de l'expertise)

- Points
- Oui +2
  - Non 0

27 oui, 2 +/-

35 oui, 0 non

32 oui, 0 non

Erreur mineure : espace, virgule

Erreur majeure : plus d'une erreur

1 faute de transcription probable

**Formule correcte : 32 / erreur mineure : 0**

**2017 : Formule correcte : 29 / erreur mineure : 6**

 Description claire de l'anomalie (chromosome mentionné, bande chromosomique, taille, perte/gain)

- Points
- Description complète de l'anomalie +2
  - Description incomplète de l'anomalie +1
  - Absence de description ou mauvaise description 0

2016 (32)

31/32

**2017 (35)**

35/35

**2018 (32)**

32/32

# Commentaire sur le résultat

- Citer au moins un **gène**
- **Interpréter** : en relation ou non avec le phénotype
- Caractère **pathogène** ou non
- Conseil génétique
- Vérification **FISH** à privilégier
- Proposition **DPN** ?

# Proposition de commentaire

L'étude en ACPA sur l'ADN extrait des amniocytes non cultivés, a permis de mettre en évidence une délétion en 19q13.3 d'environ 2,2 Mb allant de la position génomique 33,088,213 à 35,310,609 pb (hg19 ou GRCH37).

Cette délétion comprend plusieurs gènes dont *PEPD* et a déjà été rapporté en pathologie (Malan et al, JMG 2009). Ce CNV peut expliquer le phénotype mis en évidence chez le fœtus. Il est donc pathogène.

Un conseil génétique et une étude des parents sont nécessaires.

Letters to JMG



## 19q13.11 deletion syndrome: a novel clinically recognisable genetic condition identified by array comparative genomic hybridisation

V Malan<sup>1, 2</sup>, O Raoul<sup>1, 2</sup>, H V Firth<sup>3</sup>, G Royer<sup>1</sup>, C Turleau<sup>1, 2</sup>, A Bernheim<sup>4</sup>, L Willatt<sup>3</sup>, A Munnich<sup>1</sup>, M Vekemans<sup>1</sup>, S Lyonnet<sup>1, 2</sup>, V Cormier-Daire<sup>1, 2</sup>, L Colleaux<sup>1, 2</sup>

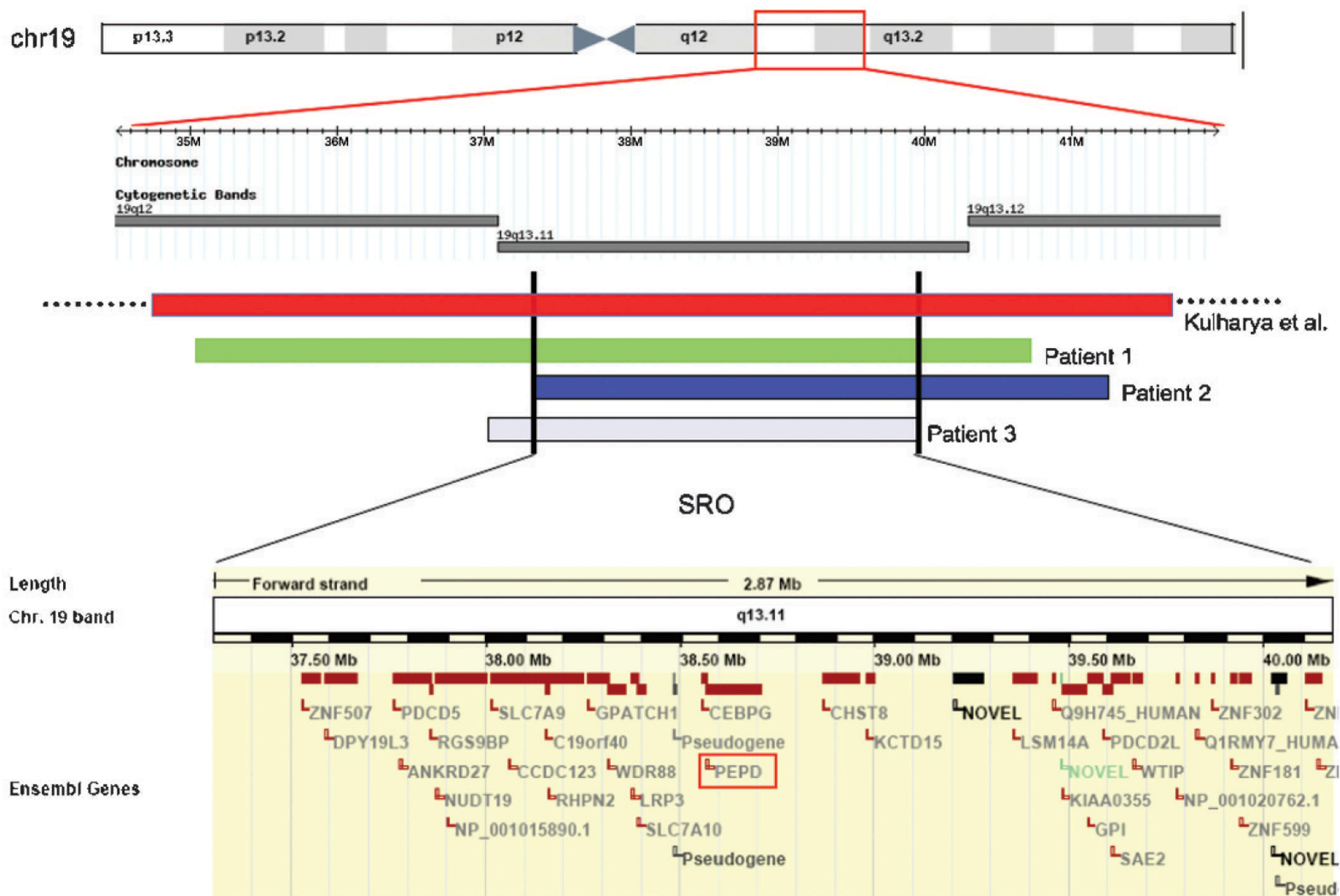
[Author affiliations +](#)

### Abstract

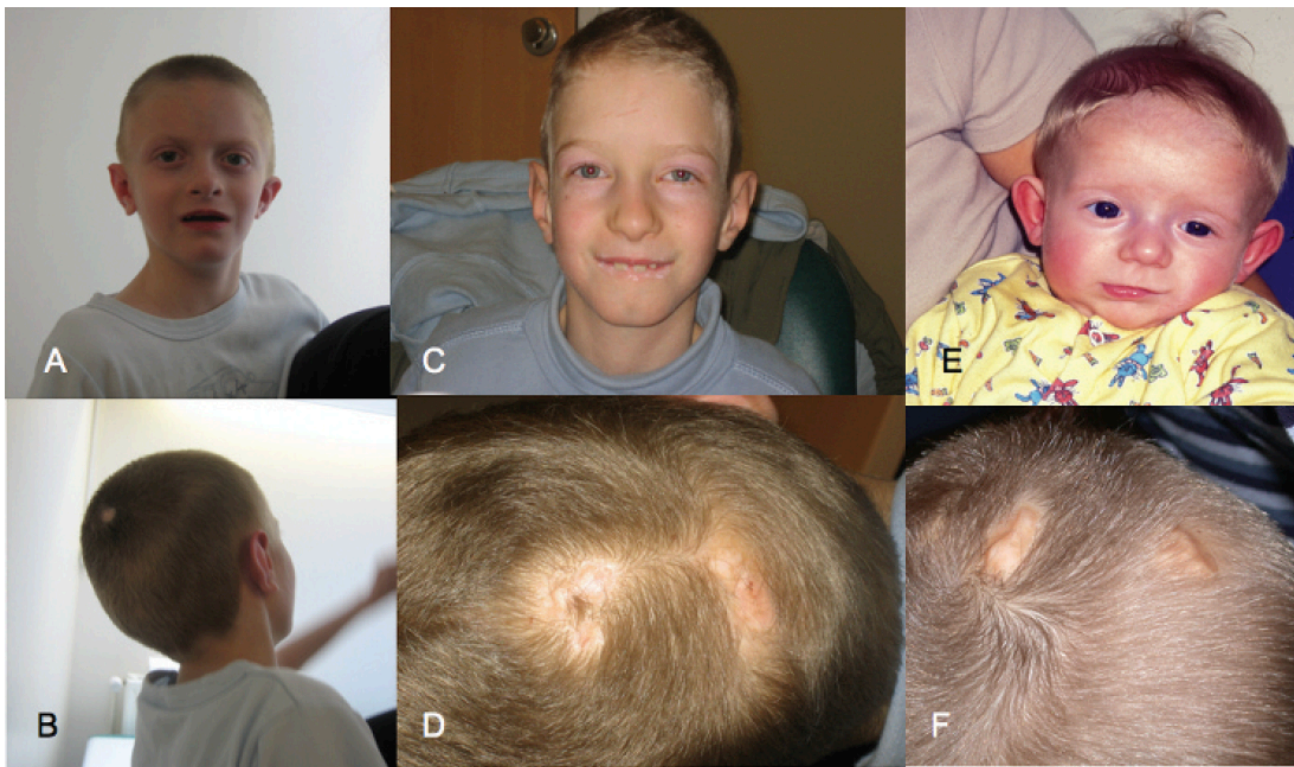
**Background:** Deletions of chromosome 19 have rarely been reported, with the exception of some patients with deletion 19q13.2 and Blackfan–Diamond syndrome due to haploinsufficiency of the *RPS19* gene. Such a paucity of patients might be due to the difficulty in detecting a small rearrangement on this chromosome that lacks a distinct banding pattern. Array comparative genomic hybridisation (CGH) has become a powerful tool for the detection of microdeletions and microduplications at high resolution in patients with syndromic mental retardation.

**Methods and results:** Using array CGH, this study identified three interstitial overlapping 19q13.11 deletions, defining a minimal critical region of 2.87 Mb, associated with a clinically recognisable syndrome. The three patients share several major features including: pre- and postnatal growth retardation with slender habitus, severe postnatal feeding difficulties, microcephaly, hypospadias, signs of ectodermal dysplasia, and cutis aplasia over the posterior occiput. Interestingly, these clinical features have also been described in a previously reported patient with a 19q12q13.1 deletion. No recurrent breakpoints were identified in our patients, suggesting that no-allelic homologous recombination mechanism is not involved in these rearrangements.

**Conclusions:** Based on these results, the authors suggest that this chromosomal abnormality may represent a novel clinically recognisable microdeletion syndrome caused by haploinsufficiency of dosage sensitive genes in the 19q13.11 region.



**Figure 3** Schematic representation of chromosome 19 indicating the deleted region.



**Figure 1** Photographs of the three patients (A, patient 1; C, patient 2; E, patient 3). Note the cutis aplasia over the posterior occiput (B, patient 1; D, patient 2; F, patient 3).

### Key points

- ▶ We identified by array CGH three interstitial overlapping 19q13.11 deletions.
- ▶ The three patients share a similar phenotype including: pre- and postnatal growth retardation with slender habitus, severe postnatal feeding difficulties, microcephaly, hypospadias, signs of ectodermal dysplasia, and cutis aplasia over the posterior occiput.
- ▶ We suggest that PEPD haploinsufficiency may be partially responsible for the minor dermatological manifestations such as cutis aplasia of the scalp.

# Vérfications, interprétation

2016 (32)

2017 (35)

2018 (32)

**i** Mention de la nécessité de vérifier le CNV principal par une autre technique. (Peut-être même fait par des labos en qPCR.)

- Points
- Oui +1
- Non 0

32 oui, 0 Non

30 oui, 5 Non

28 oui, 4 Non

**i** Parents demandés ?

- Points
- oui +1
- Non 0

32 oui, 0 Non

35 oui, 0 Non

32 oui, 0 Non

**i** Mention de la présence ou non de gène(s) dans le CNV principal

- Points
- Oui +1
- Non 0

26 oui, 6 Non

35 oui, 0 Non

31 oui, 1 Non

**i** Notion de corrélation génotype / phénotype dans le compte rendu (phrase indiquant si le CNV principal est pathogène ou non) ?

- Points
- Oui +1
- Non 0

22 oui, 10 Non

33 oui, 2 Non

28 oui, 2 Non, 2 ?

**i** Nombre de CNV total mentionné dans le compte rendu ?

- Oui
- Non

1 Oui, 31 Non

3 Oui, 32 Non

1 Oui, 26 Non, 5 ?

**i** Notion de conseil génétique ?

- Points
- Oui +1
- Non 0

32 Oui, 0 Non

35 Oui, 0 Non

32 Oui, 0 Non

# Gestion de l'EEQ

- 2° EEQ DPN sur données
- Difficultés pour avoir assez d'ADN même sur culture
- Un peu moins de laboratoire participant

# Conclusions

- Anomalie trouvée
- Guide bonnes pratiques bien suivi
- **Bonnes performances des laboratoires**  
**Très bon résultat (moyenne labo à**  
**19,53 (2017 : 17,81)).**

# EEQ ACPA **post natal** 2018

35 laboratoires ont soumis

35 dossiers expertisés

Chère Collègue, Cher Collègue,

Merci d'avoir d'accepté de réaliser une analyse chromosomique sur puce à ADN sur l'ADN extrait des lymphocytes de l'enfant J.J. née le **24/1/2005**, L'ADN a été extrait le 5 avril 2018.

Il s'agit d'une jeune fille de 13 ans née au terme de 40 SA avec un PN de 2870g, une TN de 50 cm et un PCN de **54,5** cm. La marche est acquise à l'âge de 11 mois. Elle suit une scolarité en maternelle puis en IME. Elle a des difficultés pour la motricité fine, un retard de langage et des troubles de la mémoire. Elle présente une ataxie. Elle n'a actuellement pas de traitement, pas de trouble du sommeil ni alimentaire.

Elle n'a pas de dysmorphie faciale spécifique, On observe une bouche légèrement ouverte, des fentes palpébrales orientées en bas et en dehors.

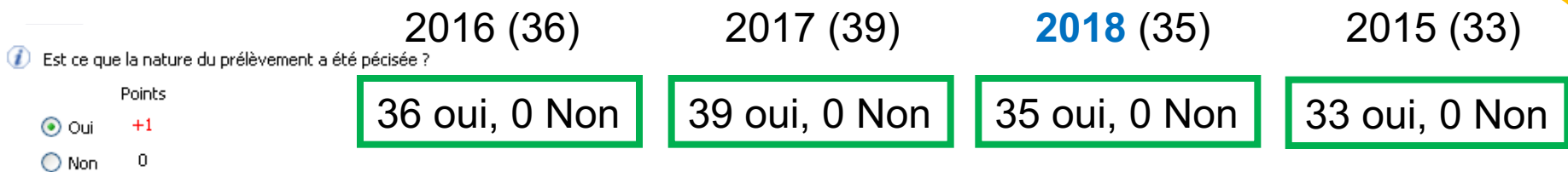
A 13 ans elle a une avance staturale, la taille est a +2DS. Le poids et le PC sont dans la moyenne. Il n'y a pas d'antécédent familial à notre connaissance.

Les consentements et l'attestation de consultation ont été signés et sont disponibles dans le dossier clinique.

Bien cordialement.

# Pré analytique / qualité

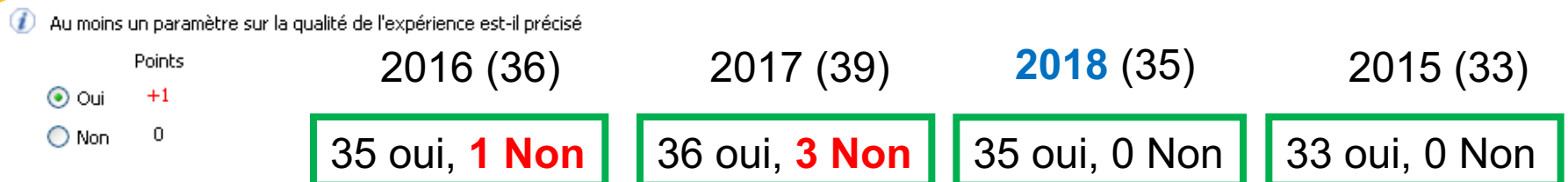
Tous les laboratoires ont pu analyser les données d'ACPA



Souvent, il est écrit ADN et non réellement le tissu

**Indication** : 16 Oui / 11 Non en 2013 **2018** : 34 Oui et **1 ?**

Il faut **noter l'indication** : Arrêté du 27 mai 2013 paru le 7 juin 2013



Au moins 1 paramètre qualité cité mais pas toujours les « normales »

La version du génome est toujours indiquée

2016 (36)

2017 (39)

2018 (35)

2015 (33)

 Le plan de manip est il indiqué sur le compte rendu (ADN témoin, dye swap, trio,...)

Points

Oui +1

Non 0

35 oui, **1 Non**

37 oui, **2 Non**

35 oui, **0 Non**

32 oui, **1 Non**

Mention du Fabricant : **35/35**

Précision du format de puce : **35/35**

2012 : 18 Agilent / 29 = 62 %

2013 : 23 Agilent / 30 = 76 %

2014 : 25 Agilent / 33 = 76 % - 81 %



2015 : 25 Agilent / 33 dont 5 ? (76-90 %)

2016 : 27 Agilent / 36 (75 %)

2017 : 33 Agilent / 39 (84 %) (5 Illumina, 1 Affymétrie)

**2018** : 28 Agilent / 35 (80 %)

# Renseignements

<p> Niveau de résolution précisé ?</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	2016 (36)	2017 (39)	<b>2018</b> (35)	2015 (33)
	36 oui, <b>0 Non</b>	39 oui, 0 Non	35 oui, <b>0 Non</b>	33 oui, <b>0 Non</b>
<p> Mention des limites de l'examen ?</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> Oui +1</p> <p><input checked="" type="radio"/> Non 0</p>	2016 (36)	2017 (39)	<b>2018</b> (35)	2015 (33)
	35 oui, <b>1 Non</b>	39 oui, 0 Non	35 oui, <b>0 Non</b>	32 oui, <b>1 Non</b>

Mentionner la résolution théorique / **pratique**. Pas toujours clair

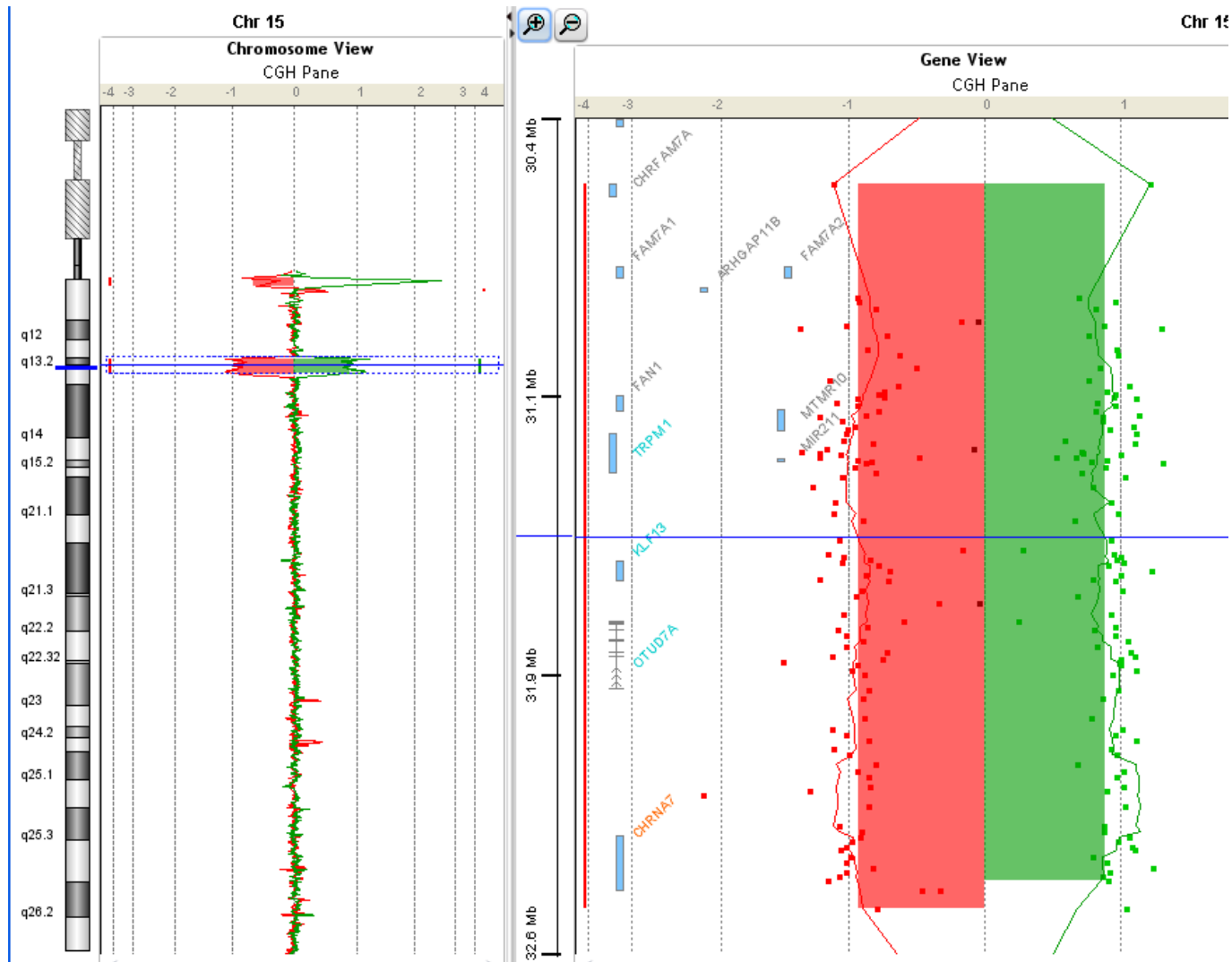
Partie résultat

# Anomalie du patient EEQ

**Délétion 15q13.3 d' environ 1,8 Mb  
(à l'état hétérozygote)**

# EEQ ACPA postnatal 2018

Délétion en 15q13.2q13.3 de 1,86 Mb allant de 30652489 à 32510,863 pb (GRCh37)



Courbe rouge : Patient en Cy5 – Témoin 1 en Cy3  
Courbe verte : Témoin 2 en Cy5 – Patient en Cy3



# Formules acceptées

- Pour les bornes, cela dépend de la puce et si les personnes ont décrites la perte avec la taille max ou taille min.
- On accepte uniquement l'ISCN 2016
- arr[GRCh37] 15q13.2q13.3 (30652489\_32510863)x1
- arr[hg19] 15q13.2q13.3 (30652489\_32510863)x1
- Tolérance bornes +/- 400 kb (CNV récurrent)

# Proposition de commentaire

L'étude en ACPA sur ADN extrait de lymphocytes a permis d'identifier une délétion 15q13.2q13.3 à l'état hétérozygote d'environ 1,8 Mb. Il s'agit d'une délétion récurrente emportant en particulier le gène *CHRNA7*.

Cette délétion a été rapportée à de nombreuses reprises comme prédisposant aux troubles neurodéveloppementaux. Cette délétion explique très probablement le phénotype de la patiente.

Il est nécessaire de vérifier cette délétion en FISH chez la patiente et ses parents (elle peut être héritée d'un parent asymptomatique). Pour cela, il faudra nous adresser un prélèvement sanguin sur tube hépariné pour la patiente et ses parents.

Un conseil génétique est nécessaire.


# Partie résultat

2016 (36)

2017 (39)

**2018** (35)

2015 (33)

 Le résultat est il conforme au résultat attendu (résultat officiel donné lors de l'expertise)

- Points
- Oui +2
  - Non 0

35 oui, 1 non

39 oui, 0 non

34 oui, **1 non**

32 oui, **1 non**

Erreur mineure : espace, virgule


Erreur majeure : plus d'une erreur

1 faute de transcription probable

**Formule : correcte : 33 / erreur mineure : 1 / majeure : 1**

**2017 29 / erreur mineure : 6 / majeure : 2**

2016 : Formule correcte : 26 / erreur mineure : 10

 Description claire de l'anomalie (chromosome mentionné, bande chromosomique, taille, perte/gain)

- Points
- Description complète de l'anomalie +2
  - Description incomplète de l'anomalie +1
  - Absence de description ou mauvaise description 0

31/35 complète, **4/35 incomplète**

# Commentaire sur le résultat

- Citer au moins un **gène**
- **Interpréter** : en relation ou non avec le phénotype
- Caractère **pathogène** ou non
- Conseil génétique
- Vérification **FISH** à privilégier
- Proposition **DPN** ?
  
- Facteur de susceptibilité ?

# Vérfications, interprétation

	2016 (36)	2017 (359)	2018 (35)	2015 (33)
<p><b>i</b> Mention de la nécessité de vérifier le CNV principal par une autre technique. (Peut-être même fait par des labos en qPCR)</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	34 oui, 2 Non	35 oui, 4 Non	33 oui, 2 Non	32 oui, 1 Non
<p><b>i</b> Parents demandés ?</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	36 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	35 oui, 0 Non	33 oui, 0 Non
<p><b>i</b> Mention de la présence ou non de gène(s) dans le CNV principal</p> <p>Points</p> <p><input type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	26 oui, 10 Non	39 oui, 0 Non	32 oui, 3 Non	32 oui, 1 Non
<p><b>i</b> Notion de corrélation génotype / phénotype dans le compte rendu (phrase indiquant si le CNV principal est pathogène ou non) ?</p> <p>Points</p> <p><input checked="" type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	35 oui, 1 Non	35 oui, 4 Non	32 oui, 3 Non	31 oui, 2 Non
<p><b>i</b> Nombre de CNV total mentionné dans le compte rendu ?</p> <p><input type="radio"/> Oui</p> <p><input checked="" type="radio"/> Non</p>	4 Oui, 32 Non	1 Oui, 38 Non	1 Oui, 34 Non	2 ?, 31 Non
<p><b>i</b> Notion de conseil génétique ?</p> <p>Points</p> <p><input checked="" type="radio"/> Oui +1</p> <p><input type="radio"/> Non 0</p>	36 Oui, 0 Non	39 Oui, 0 Non	35 Oui, 0 Non	30 Oui, 3 Non

# Conclusions

- Anomalies trouvées
- Guide bonnes pratiques bien suivi
- **Bonnes performances des laboratoires  
: Très bon résultat (moyenne labo à  
18,57 (2017: 18,05))**
- **Stabilisation des performances des  
laboratoires**

# Remarques des experts sur les EEQ

# Remarques des experts

- Il est nécessaire de faire apparaître clairement dans le CR que le CNV est pathogène (ou probablement pathogène accepté aussi). Ceci afin de respecter le guide des bonnes pratiques concernant la classification des CNV.
- **L'interprétation médicale** du CNV qui doit apparaître clairement **sur le CR** et pas uniquement sur la lettre d'accompagnement.

# Remarques des experts

- Remarque (sans pénaliser) sur la nécessité de faire apparaître que la **délétion est hétérozygote et intercalaire**. Peut-être faudrait-il le mentionner sur le GBP ACPA.
- Il serait bien que **l'âge gestationnel** apparaisse sur le CR du DPN : à discuter lors de la journée du réseau.

# Remarques des experts

- **Clarifier la notion de résolution**: en effet il nous semble important de différencier le degré de résolution moyen (fournisseur) du seuil de détection ou des paramètres d'analyse (nombre d'oligos consécutifs). A discuter lors de la journée du réseau.
- La **recherche d'une contamination maternelle** n'est pas toujours mentionnée : à discuter lors de la journée du réseau.
- Rappeler que le **signataire** doit apparaître sur le **CR**

# Remerciements

- **Martine Doco, Jean Michel Dupont... : Certification**
- ACLF, Médifirst, Cyril Sarrauste de Menthiere
- Experts :
  - **Claire Beneteau, Mylène Beri, Cédric Le Caignec, Aurélie Coussement**
  - **Sandra Chantot, Camille Leroy, Morgane Plutino, Véronique Satre**
  - Equipe ACPA Lyon
  - **Audrey Labalme, Eudeline Alix, Laurence Caine**

**3) ACPA DPN : mise à jour  
du guide des bonnes  
pratiques**

Tous

**GUIDE DES BONNES PRATIQUES DE  
L'ANALYSE CHROMOSOMIQUE SUR PUCE A ADN (ACPA)  
EN PERIODE PRENATALE**

**Version 1.0 Septembre 2013**

**Version rédigée par le groupe ACPA et DPN et le groupe qualité du  
réseau Achropuce**

**Et discuté le 26 juin 2013 avec l'ensemble des membres du réseau  
présent à la 7<sup>o</sup> réunion nationale du réseau AChroPuce**

# Enjeux

- OK sur les indications ?
- Niveau de résolution ?
- Recherche de contamination par des cellules maternelles ?
- En direct et/ou culture ?
- PVC or not PVC ?
- Gestion des VOUS et données secondaires : cf arrêté 1<sup>o</sup> février 2018

# Enjeux

- **OK sur les indications ?**
- Niveau de résolution ?
- Recherche de contamination par des cellules maternelles ?
- En direct et/ou culture ?
- PVC or not PVC ?
- Gestion des VOUS et données secondaires : cf arrêté 1<sup>o</sup> février 2018

**4.1 : INDICATIONS :** Suite aux différentes réunions du groupe de travail ACPA et DPN, les indications suivantes font l'objet d'un consensus :

✓ **INDICATIONS CHROMOSOMIQUES**

Caractérisation d'un remaniement chromosomique (identifier sur le caryotype) :

- marqueur chromosomique
- remaniement chromosomique apparemment équilibré (translocation ou inversion) avec signe d'appel échographique et/ou si *de novo*
- remaniement chromosomique déséquilibré pour lequel il est nécessaire de préciser par exemple la taille du déséquilibre ou de mieux caractériser un remaniement déséquilibré complexe sur le caryotype.

Sont exclus les remaniements chromosomiques apparemment équilibrés, hérités et sans SAE.

✓ **SIGNES D'APPEL ECHOGRAPHIQUES**

- les CN  $\geq 3,5$  mm
- les RCIU  $< 3^{\text{ème}}$  percentile sans étiologie
- les syndromes malformatifs
- les « petits » signes isolés ne peuvent être l'objet d'une liste et doivent être discutés au cas par cas au sein des CPDPN. L'étude peut être envisagée dès qu'il y a indication d'un prélèvement foetal.

✓ Sont exclus des indications :

- le dépistage combiné (avec CN  $< 3,5$  mm)
- le dépistage par marqueurs sériques du 2<sup>ème</sup> trimestre seuls
- l'âge maternel
- l'anxiété maternelle

# Enjeux

- OK sur les indications ?
- **Niveau de résolution ?**
- Recherche de contamination par des cellules maternelles ?
- En direct et/ou culture ?
- PVC or not PVC ?
- Gestion des VOUS et données secondaires : cf arrêté 1<sup>o</sup> février 2018

# Résolution

- Type de puce ?

## 5.2.2. Types de Puces

Les puces utilisées pour l'hybridation sont des puces de types BAC/PAC ou de type oligonucléotides. La résolution varie en fonction du type de puce et du fournisseur. Elle sera choisie en fonction de l'indication de l'examen.

- Niveau résolution rendu ?
- Nous n'avons rien spécifié

# Enjeux

- OK sur les indications ?
- Niveau de résolution ?
- Recherche de contamination par des cellules maternelles ?
- En direct et/ou culture ?
- PVC or not PVC ?
- Gestion des VOUS et données secondaires : cf arrêté 1<sup>o</sup> février 2018

# Enjeux

- OK sur les indications ?
- Niveau de résolution ?
- Recherche de contamination par des cellules maternelles ?
- **En direct et/ou culture ?**
- PVC or not PVC ?
- Gestion des VOUS et données secondaires : cf arrêté 1<sup>o</sup> février 2018

# Direct / culture

- Ecrire qu'il faut privilégier le direct ?
- Sur LA ?

L'extraction se fera selon les méthodes ayant fait leurs preuves dans le laboratoire, et selon la méthode recommandée par le fournisseur de la puce pour l'ACPA. Elle sera adaptée au type de tissu (sang, biopsie tissulaire, culture cellulaire, Liquide amniotique etc... ).

# Enjeux

- OK sur les indications ?
- Niveau de résolution ?
- Recherche de contamination par des cellules maternelles ?
- En direct et/ou culture ?
- **PVC or not PVC ?**
- Gestion des VOUS et données secondaires : cf arrêté 1<sup>o</sup> février 2018

# Enjeux

- OK sur les indications ?
- Niveau de résolution ?
- Recherche de contamination par des cellules maternelles ?
- En direct et/ou culture ?
- PVC or not PVC ?
- **Gestion des VOUS et données secondaires** : cf arrêté 1<sup>o</sup> février 2018

# Que dit la loi ?

1<sup>er</sup> février 2018

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 19 sur 114

## Décrets, arrêtés, circulaires

### TEXTES GÉNÉRAUX

#### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

**Arrêté du 25 janvier 2018 fixant les recommandations de bonnes pratiques relatives aux modalités de prescription, de réalisation et de communication des résultats des examens de biologie médicale concourant au diagnostic biologique prénatal**

# VOUS

## 3. Information et consentement

### 3.1. *L'information*

La nature et les limites de (ou des) l'examen(s) prescrit(s), notamment :

- les limites des techniques et de l'état des connaissances ;
- la possibilité de n'obtenir aucun résultat ou diagnostic ;
- la possibilité que le(s) résultat(s) soi(en)t d'interprétation incertaine ;
- le fait que les variations de signification inconnue ne figureront pas dans le compte rendu ;
- la possibilité que l'examen prescrit révèle des résultats (anomalies génétiques) non recherchés (sans lien avec l'indication initiale) pouvant influencer la prise en charge de la grossesse, et, le cas échéant, avoir des conséquences sur l'information de la parentèle (16);
- l'éventuelle nécessité d'un second prélèvement ;
- l'éventuelle nécessité d'un prélèvement du couple.

## Données secondaires

### **Cas particulier des découvertes sans lien avec l'indication initiale :**

Il peut arriver qu'un (ou plusieurs) résultat(s) de génétique non recherché(s) (concernant la femme ou le fœtus) soi(en)t obtenu(s) lors d'un examen réalisé pour l'indication initiale (concernant la femme ou le fœtus).

La femme doit être informée de cette possibilité lors de la consultation préalable à la prescription de l'examen. A cette occasion, elle fait connaître son choix quant à la communication ou non de ces résultats (Cf. Points 3.1 et 3.2, information et consentement).

Il est recommandé que seules les anomalies génétiques pouvant influencer la prise en charge de la grossesse soient mentionnées dans le compte rendu - sous réserve que la femme y ait préalablement consenti.

## **4) Réseau NGS Diag**

Jean Muller

## **5) Le projet DEFIDIAG**

Bénédicte Gérard

## **6) Point sur les bases de données**

Agilent / Cartagenia

Bancco

# 7) Gouvernance du réseau

Damien Sanlaville

# Gouvernance

- L'an dernier pas de candidat
- Sollicitation du réseau NGS diag et des sociétés savantes
  - ACLF
  - ANPGM
- OK pour une reprise du réseau, discussion nécessaire avec leur CA
- Modalité rediscutée en septembre.

# 8) Point sur les groupes de travail

Damien Sanlaville

# Groupe de travail 2008

Bio informatique	Qualité/ Archivage	Demande des praticiens	Agrément/DES	Vérifications	Cotations
C. LE CAIGNEC <i>Nantes</i>	J.M. DUPONT <i>Paris</i>	P. JONVEAUX <i>Nancy</i>	M. GOOSSENS <i>Créteil</i>	S. ROMANA <i>Paris</i>	V. DAVID <i>Rennes</i>
P. ROY ou F. PICARD <i>Lyon</i>	M. DOCO-FENZY <i>Reims</i>	S. ROMANA <i>Paris</i>	D. VIDAUD <i>Clichy</i>	C. LE CAIGNEC <i>Nantes</i>	F VIALARD <i>Poissy</i>
S. DU MANOIR <i>Strasbourg</i>	J. ANDRIEUX <i>Lille</i>	B. BENZACKEN <i>Paris</i>	A. MONCLA <i>Marseille</i>	S. DRUNAT <i>Paris</i>	J.M. DUPONT <i>Paris</i>
A. SABBAGH <i>Clichy</i>	C. THAMBO <i>Bordeaux</i>	J.P. SIFFROI <i>Paris</i>	J.L. BRESSON <i>Besançon</i>	J. ANDRIEUX <i>Lille</i>	D. SANLAVILLE <i>Lyon</i>
J. MOSSER <i>Rennes</i>	D. SANLAVILLE <i>Lyon</i>		B. ARVEILER <i>Bordeaux</i>	J.M. DUPONT <i>Paris</i>	E. LANDAIS <i>Reims</i>
L. LECERF <i>Créteil</i>	M. BERI <i>Nancy</i>		P. VAGO <i>Clermont-Ferrand</i>	D. SANLAVILLE <i>Lyon</i>	
A. BRIAND <i>Créteil</i>	C. METAY <i>Créteil</i>		V. DAVID <i>Rennes</i>	V. ROZE <i>Besançon</i>	
	A. LABALME <i>Lyon</i>			C. METAY <i>Créteil</i>	



Plus d'activité

# Evolution des groupes de travail

Qualité/ Archivage	Demande des praticiens	Agrément/DES	Vérifications	Cotations	DPN	Place du caryotype
<b>J.M. DUPONT</b> jean-michel.dupont@cch.aphp.fr	<b>P. JONVEAUX</b> p.jonveaux@chu-nancy.fr	<b>M. GOOSSENS</b> michel.goossens@creteil.inserm.fr	<b>S. ROMANA</b> serge.romana@nck.aphp.fr	<b>V. DAVID</b> veronique.david@univ-rennes1.fr	<b>N. MARLE</b> nathalie.marle@chu-dijon.fr	<b>S. ROMANA</b> serge.romana@nck.aphp.fr
<b>M. DOCO-FENZY</b> mdocofenzy@chu-reims.fr	<b>S. ROMANA</b> serge.romana@nck.aphp.fr	<b>D. VIDAUD</b> dominique.vidaud@bjn.aphp.fr	<b>C. LE CAIGNEC</b> cedric.lecaignec@chu-nantes.fr	<b>F. VIALARD</b> fvialard@hotmail.com	<b>P. CALLIER</b> patrick.callier@chu-dijon.fr	<b>D. SANLAVILLE</b> damien.sanlaille@chu-lyon.fr
<b>J. ANDRIEUX</b> j-andrieux@chru-lille.fr	<b>B. BENZACKEN</b> brigitte.benzacken@ju2.aphp.fr	<b>A. MONCLA</b> amoncla@ap-hm.fr	<b>S. DRUNAT</b> severine.drunat@rdb.aphp.fr	<b>J.M. DUPONT</b> jean-michel.dupont@cch.aphp.fr	<b>J. ANDRIEUX</b> j-andrieux@chru-lille.fr	<b>J.M. DUPONT</b> jean-michel.dupont@cch.aphp.fr
<b>C. THAMBO</b> caroline.rooryck-thambo@chu-bordeaux.fr	<b>J.P. SIFFROI</b> jean-pierre.siffroi@tnm.aphp.fr	<b>J.L. BRESSON</b> jean-luc.bresson@univ-fcomte.fr	<b>J.M. DUPONT</b> jean-michel.dupont@cch.aphp.fr	<b>D. SANLAVILLE</b> damien.sanlaille@chu-lyon.fr	<b>S. BRISSET</b> sophie.brisset@abc.aphp.fr	<b>A. MONCLA</b> amoncla@ap-hm.fr
<b>D. SANLAVILLE</b> damien.sanlaille@chu-lyon.fr		<b>B. ARVEILER</b> benoit.arveiler@chu-bordeaux.fr	<b>D. SANLAVILLE</b> damien.sanlaille@chu-lyon.fr	<b>N. LANDAIS</b> elandais@chu-reims.fr	<b>G. LEFORT</b> g-lefort@chu-montpellier.fr	<b>P. JONVEAUX</b> p.jonveaux@chu-nancy.fr
<b>M. BERI</b> m.beri@chu-nancy.fr		<b>P. VAGO</b> pvago@chu-clermontferrand.fr	<b>V. ROZE</b> vroze@chu-besancon.fr		<b>N. GRUCHY</b> gruchy-n@chu-caen.fr	<b>J. ANDRIEUX</b> j-andrieux@chru-lille.fr
<b>C. METAY</b> corinne.metay@hmn.aphp.fr		<b>V. DAVID</b> veronique.david@univ-rennes1.fr	<b>C. METAY</b> corinne.metay@hmn.aphp.fr		<b>M. VEKEMANS</b> michel.vekemans@nck.aphp.fr	<b>C. LE CAIGNEC</b> cedric.lecaignec@chu-nantes.fr
			<b>J. PUECHBERTY</b> j-puechberty@chu-montpellier.fr		<b>P. VAGO</b> pvago@chu-clermontferrand.fr	
					<b>A. GUICHET</b> AgGuichet@chu-angers.fr	
					<b>P. JONVEAUX</b> p.jonveaux@chu-nancy.fr	
					<b>A. MONCLA</b> amoncla@ap-hm.fr	

+ groupe de travail **accréditation**

# Nouveaux groupes ?

- Détection de CNV sur données de WGS ?
- DPNI ??
- Proposer un groupe de formation pour les plus jeunes (et moins jeunes) sur le WGS ?

## **9) Accréditation flash**

Damien Sanlaville

**Pause Déjeuner**

# Programme

- 1) Bilan du réseau ACPA 2017 : *Serge Romana et Damien Sanlaville* (14h00-15h00)
- 2) Le PFMG 2025 (bioinfo AUP et SeqIOA)
  - D
  - L **Retour ESHG** de SV
- 3) Cas cliniques : Merci d'apporter des cas
- 4) Questions diverses

# 1) Bilan du réseau

Serge Romana  
Damien Sanlaville  
Cyril Sarrauste  
**Laurence Caine**

# Modifier le bilan

Prends du temps

Redondant avec ABM

Ouverture en février lors bilan

ABM mais peu de laboratoires ont  
répondu de façon précoce

## **2) *Le PFMG***

**SEGOIA et AURAGEN**

## **3) Cas clinique**

Tous

Dérivé de translocation  
réciproque entre chromosomes  
acrocentriques: a propos d'un  
cas

Julie Reversat



# Contexte



CGH demandée chez une patiente de 42 ans, Mme C.,  
pour déficience intellectuelle syndromique

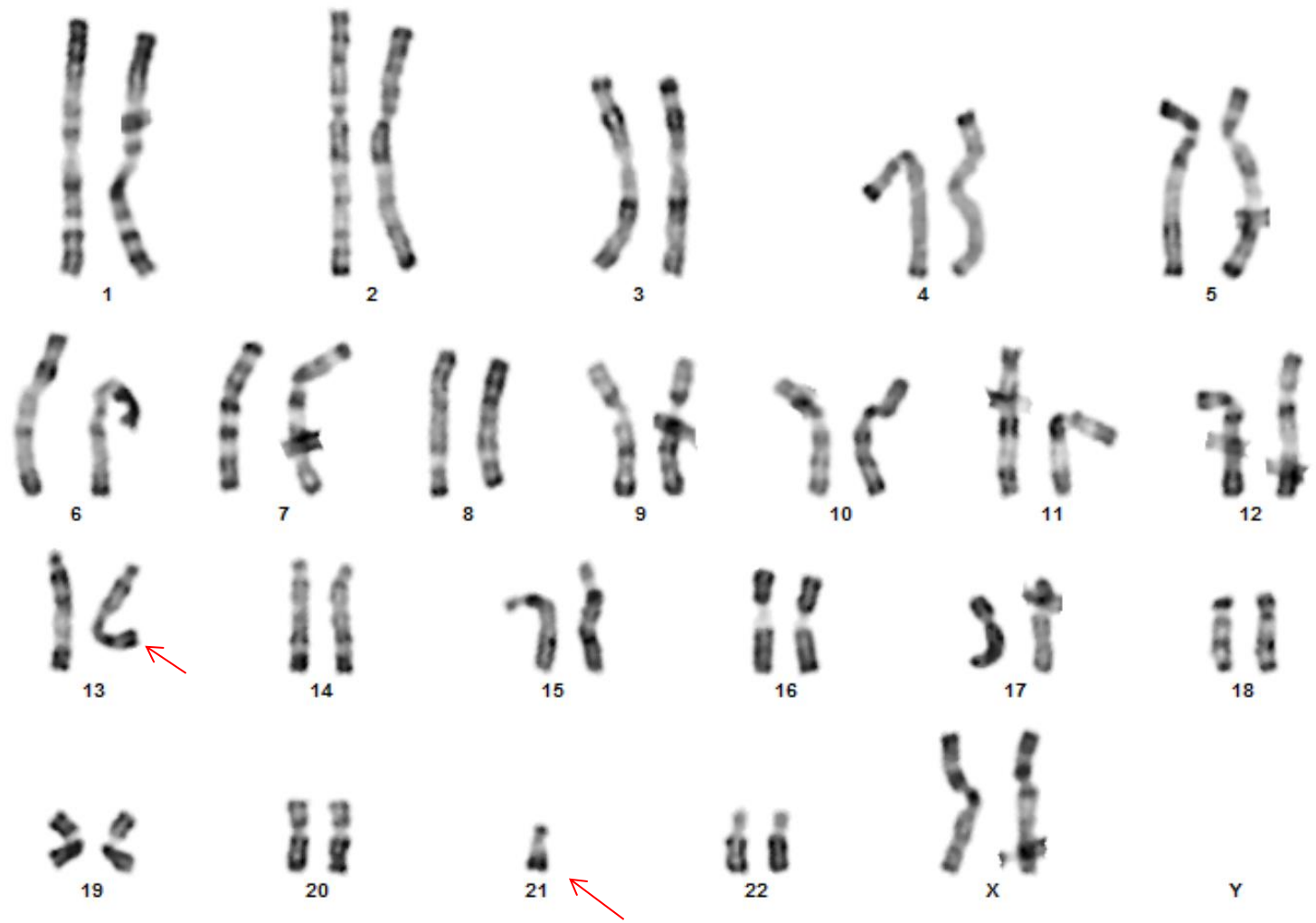
Pas d'antécédent familial : 2 sœurs et 3 nièces en bonne santé.

- Naissance à terme
- Marche à 4 ans, DI profonde (Vineland: 1 an et 1 mois),
- 4 reins dont 2 non fonctionnels
- Chirurgie de hanche et de scoliose dans la petite enfance
- Habite en MAS autisme



Que voit-on sur le caryotype ?

Mécansime ?

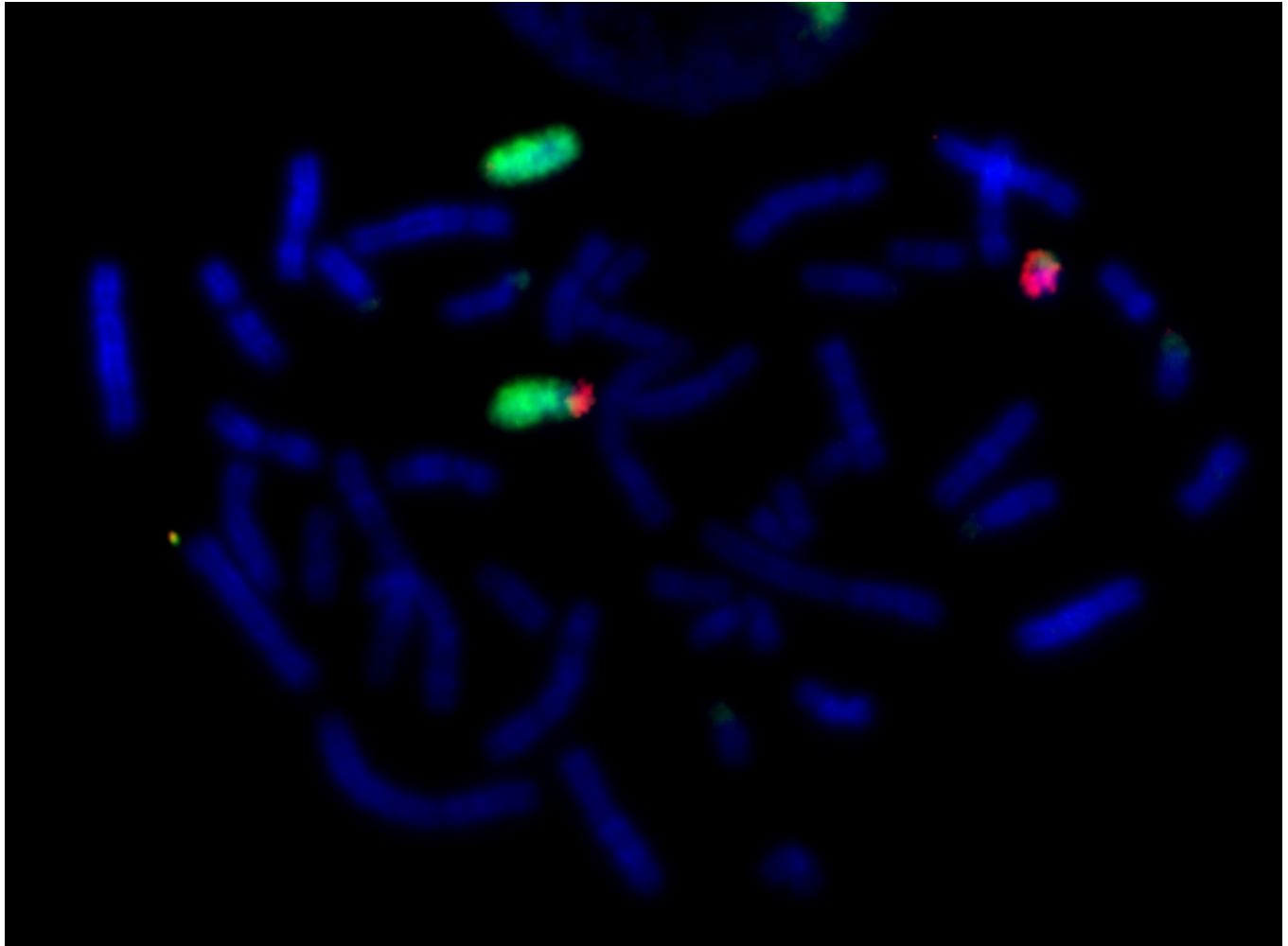


45,XX,der(13)t(13;21)(q33.1;q21.3),-21



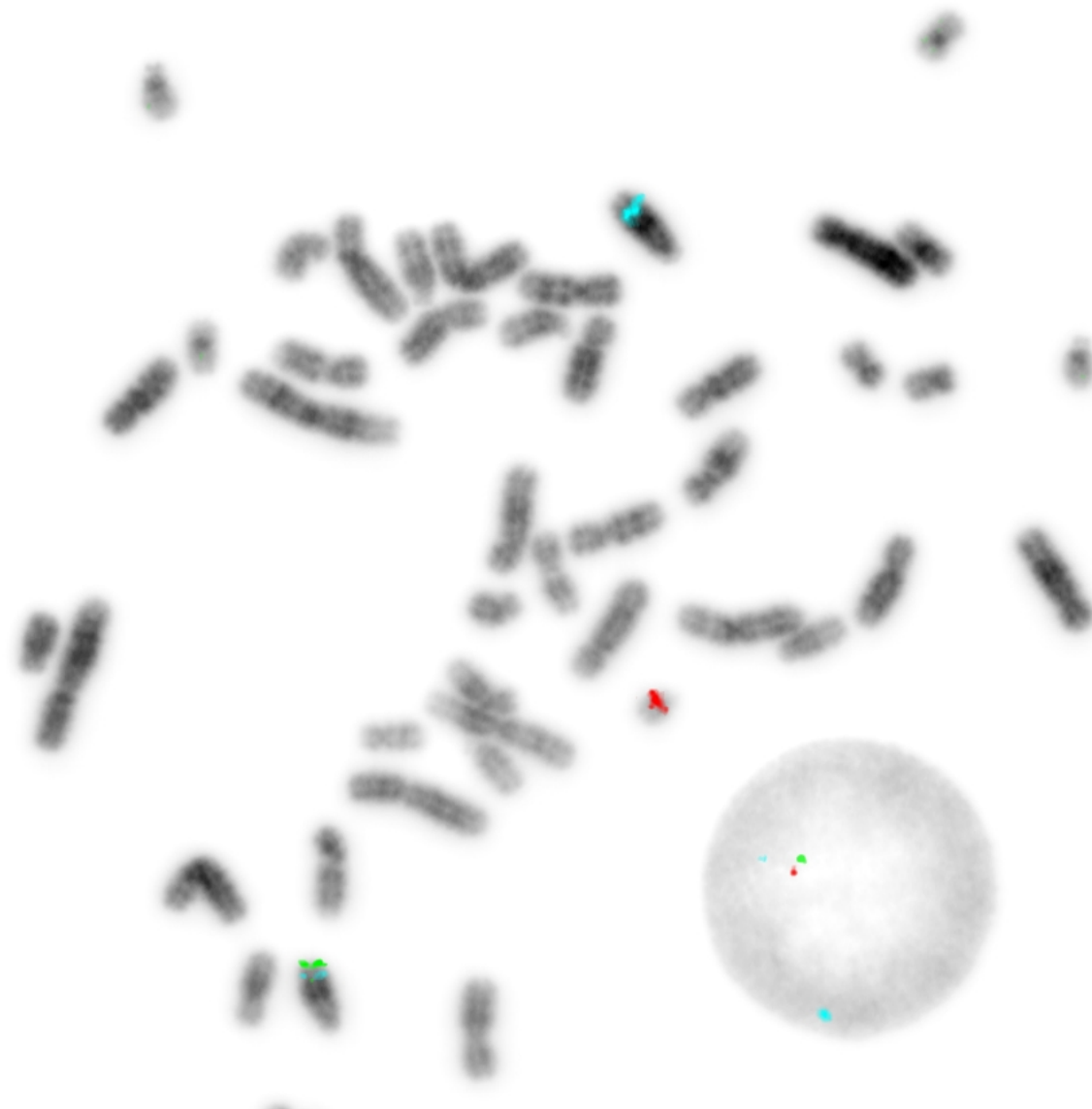
45,XX,der(13)t(13;21)(q33.1;q21.3),-21

wcp 13  
wcp 21



ish der(13)t(13;21)(q33.1;q21.3)(wcp13+,RP11-62D23+,D13S1825-,  
wcp21+),21q21.1(RP11-513H12x1)

13qter  
13q31.3  
21q21.1



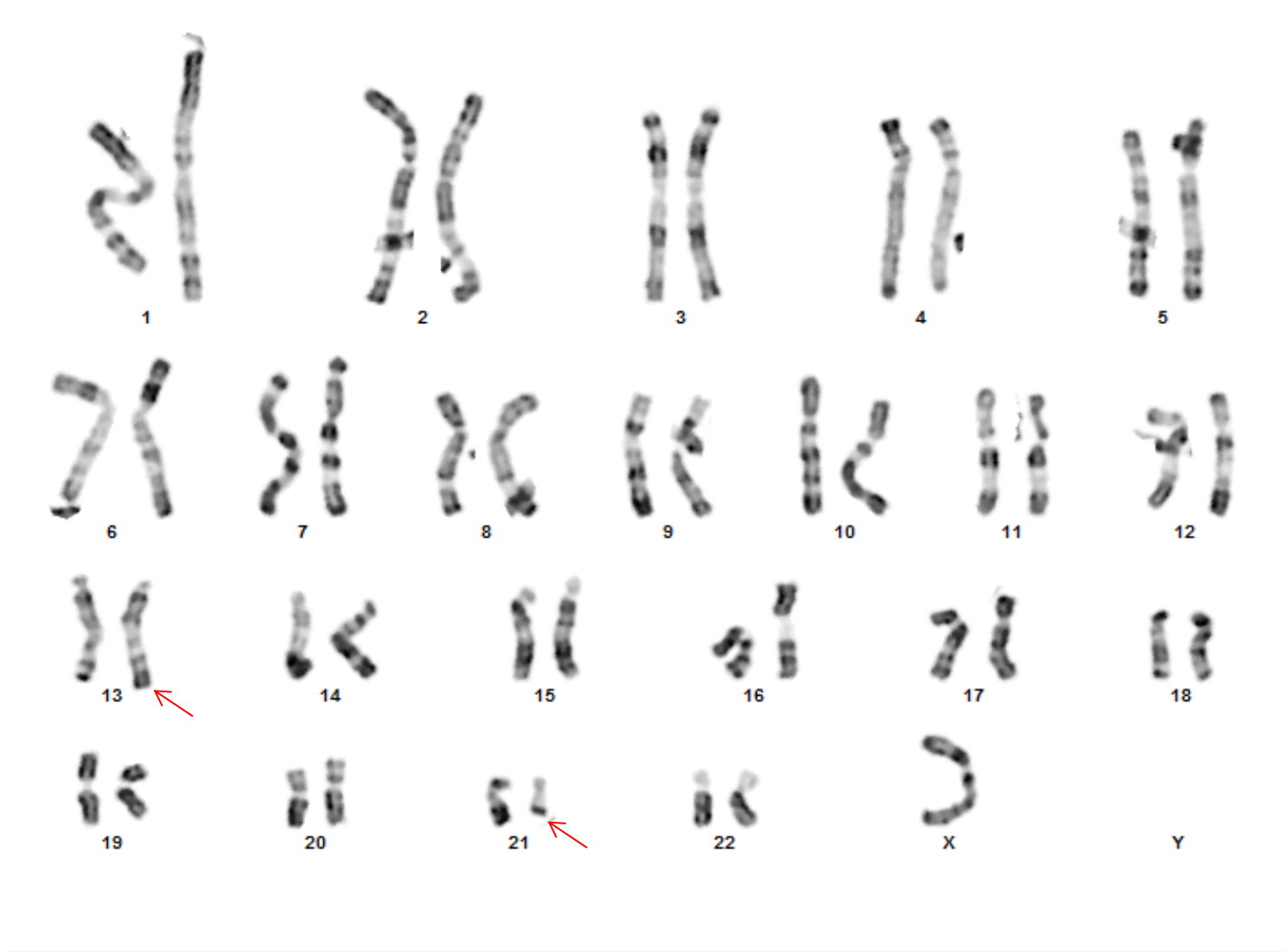
ish der(13)t(13;21)(q33.1;q21.3)(wcp13+,RP11-62D23+,D13S1825-, wcp21+),21q21.1(RP11-513H12x1)

# Conséquences

- Monosomie partielle 13qter + monosomie partielle du chr 21 en 21q11.2q21.3 → dérivé déséquilibré de translocation **réci-proque** 13/21, responsable du phénotype observé

→ Etude familiale

Mère de Mme C.

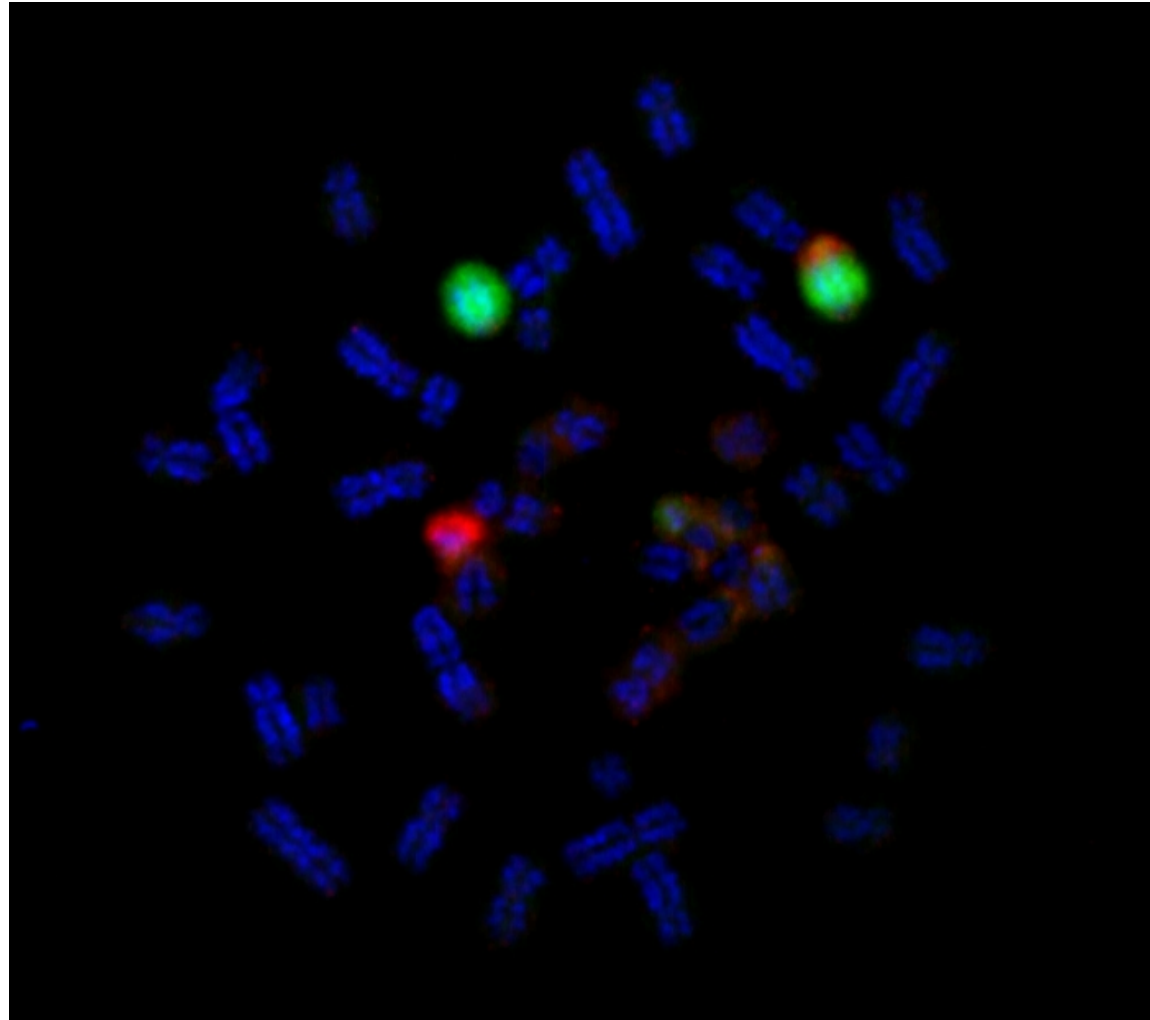


46,XX,t(13;21)(q33.1;q21.3)



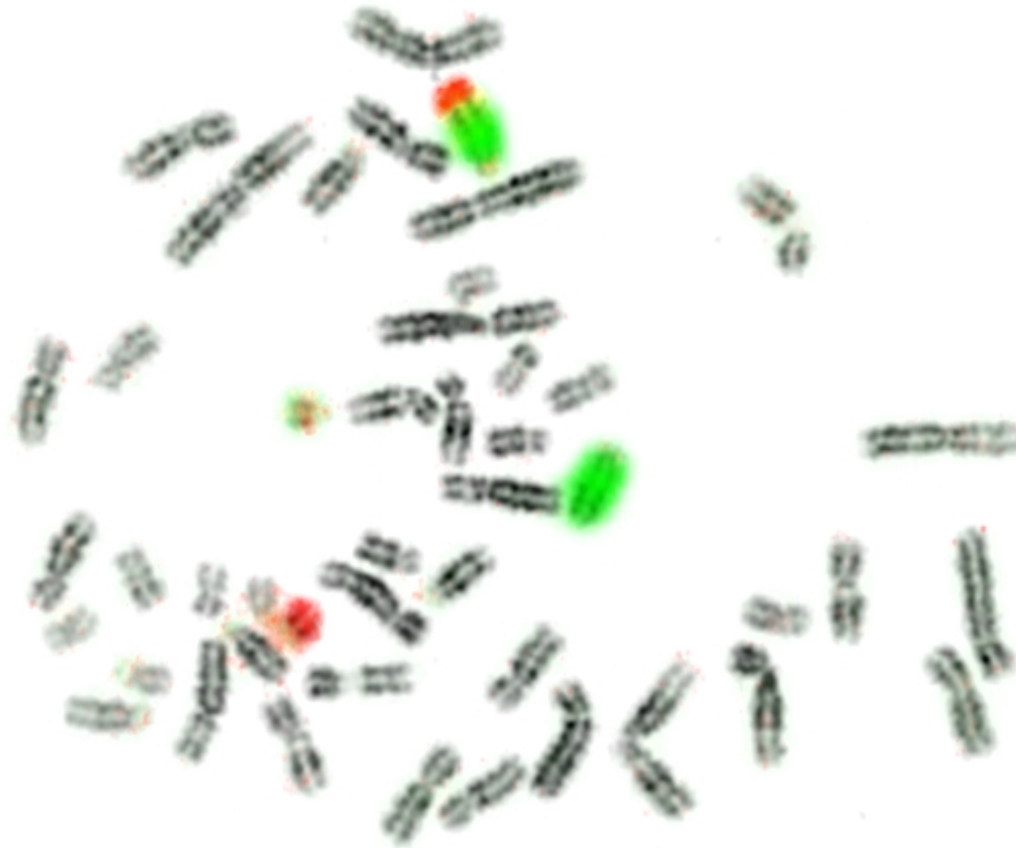
46,XX,t(13;21)(q33.1;q21.3)

wcp 13  
wcp 21



ish t(13;21)(q33.1;q21.3)(wcp13+,wcp21+;wcp21+,wcp13+)

wcp 13  
wcp 21



ish t(13;21)(q33.1;q21.3)(wcp13+,wcp21+;wcp21+,wcp13+)

- Chez la mère: **translocation**  
**réciroque apparemment équilibrée**  
entre bras long d'un chromosome  
13 et bras long d'un chromosome  
21

→ mécanisme?

# Ségrégation 3:1

pachytène

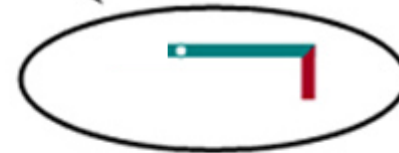


gamètes



Duplication partielle  
pour les deux  
chromosomes

47, X...



nullosomie partielle  
pour les deux  
chromosomes

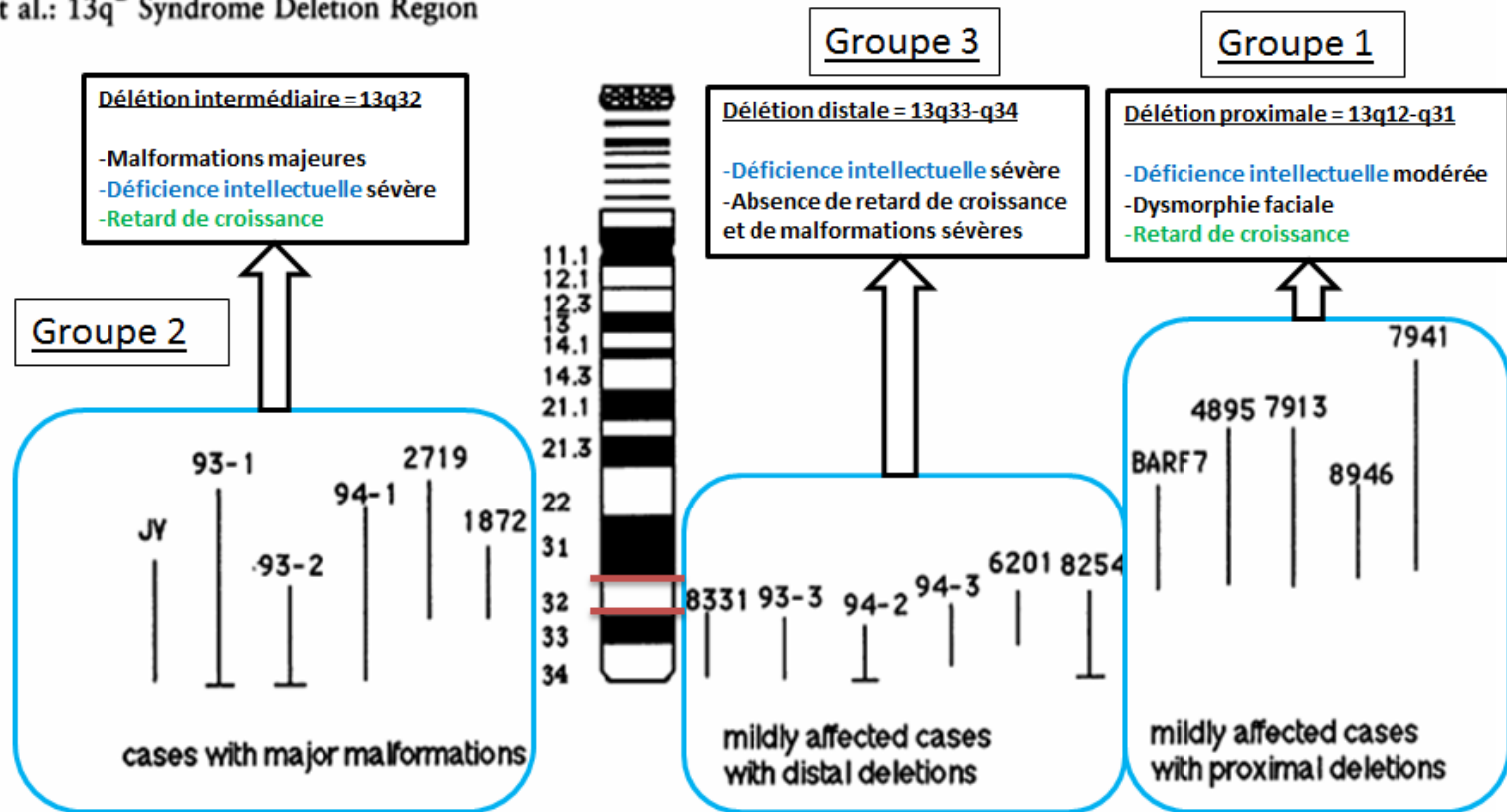
45, X...

# Facteurs favorisants

- Au moins un chromosome acrocentrique impliqué dans la translocation
- Segments centriques courts ou porteurs d'une constriction secondaire (chr 9)
- Translocation équilibrée portée par la mère

# Brown et al. (1995)

Brown et al.: 13q<sup>-</sup> Syndrome Deletion Region



**Figure 1** Cytogenetic deletions analyzed in this report. Vertical bars indicate deleted region.

# Conclusion

- Mécanisme de ségrégation rare
- Translocation réciproque impliquant des chromosomes acrocentriques
- Facteurs favorisants
- Importance du conseil génétique dans la famille

# L' Oncle Sam

**Staff Cytogénétique - 30/03/3017**

Dr Marion DE GREGORIO

Dr Linda PONS

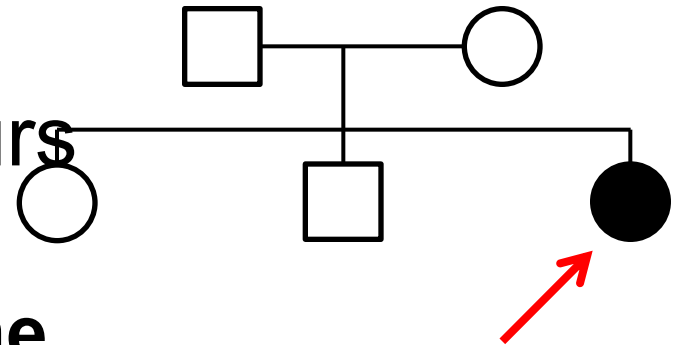
Dr Florence ROUCHER-BOULEZ

Bousquet Idriss - Interne DES Génétique Médicale

## RCIU sévère

22SA 10<sup>ème</sup> pt  
27 SA 3<sup>ème</sup> p

Naissance à 29 SA + 4 jours



- **Insuffisance surrénalienne**
- **Entéropathie exsudative**
- Tubulopathie
- Anémie + Thrombopénie
- **Infections à répétitions**

# IS syndromique ?

- Syndrome IMAGE - *CDKN1C*
  - **I**nfections
  - **M**etaphyseal dysplasie
  - **A**drenal hypoplasia
  - **G**enital phenotype
- Syndrome AAA – AAAS
  - **A**lacrimie
  - **A**chalasie
  - **A**drenal hypoplasia
- Déficit familial Glucocorticoïdes – *MC2R, MRAP, MCM4*

# IS syndromique ?

- **Syndrome MIRAGE**
  - **M**yélocytose
  - **I**nfections à répétitions
  - **R**etard de croissance
  - **A**drenal hypoplasia
  - **G**enital phenotype
  - **E**nteropathie

*SAMD9* mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7 *Narumi et al., 2016, Nature Genetics*

- Mutations hétérozygotes *SAMD9*
- 30 patients rapportés
- Spectre phénotypique variable
  - +/- RPM
  - +/- Dysplasie bronchopulmonaire
- Mortalité +++, survie à 2 ans :
  - Médiane de survie = 10 mois
- **Myélodysplasie**

# SAMD9



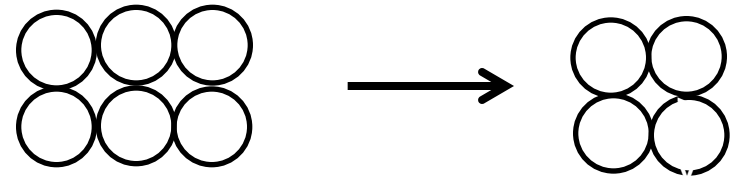
- 7q21.2
- **Suppresseur de croissance**
- Hypercalcémie tumorale familiale
- Paralogue *SAMD9L* = Ataxie-pancytopénie

# SAMD9



- 7q21.2
- **Suppresseur de croissance :**

– En condition basale



# SAMD9



- 7q21.2
- **Suppresseur de croissance :**

– En condition basale



– Sd MIRAGE = **mutations GdF**

- ↘ prolifération cellulaire



# SAMD9



- 7q21.2
- **Suppresseur de croissance :**

– En condition basale



– Sd MIRAGE = **mutations GdF**

- ↘ prolifération cellulaire



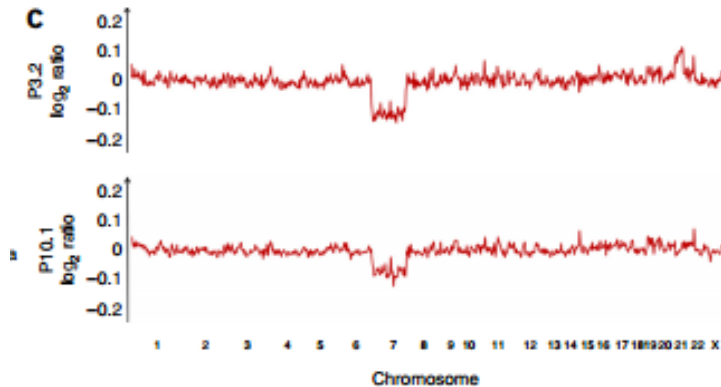
– **2<sup>nd</sup> hits pertes de fonction**

- ↗ prolifération cellulaire
- ↗ Myélodysplasie

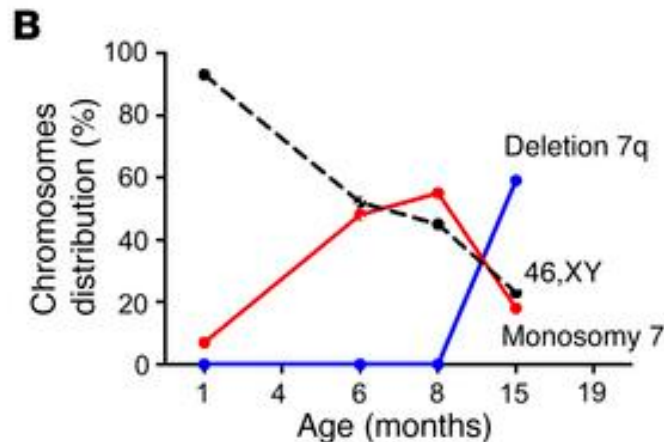


# Adaptation somatique

- **Par aneuploïdie** = monosomie 7 acquise



*Narumi et al., 2016*

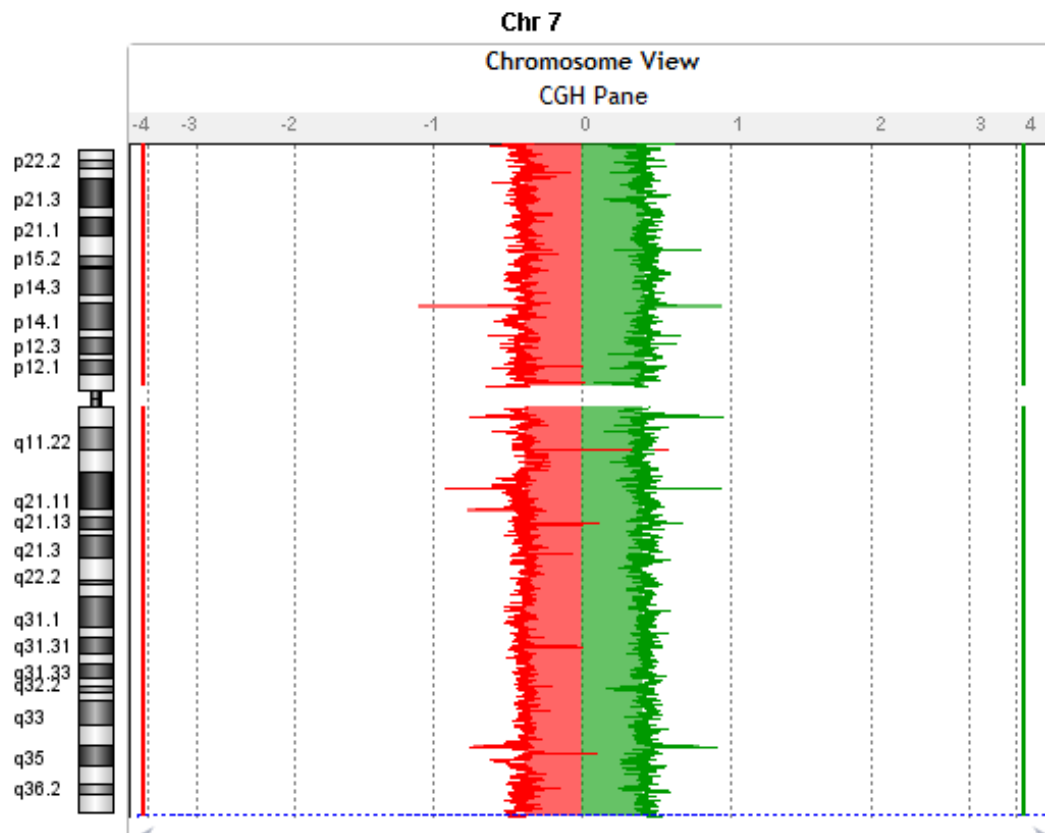


*Buonocore et al., 2017 :*

- Apparition d'une monosomie 7
- Progressivement remplacée par une délétion 7q

# Adaptation somatiques

- **Par aneuploïdie = monosomie 7 acquise**

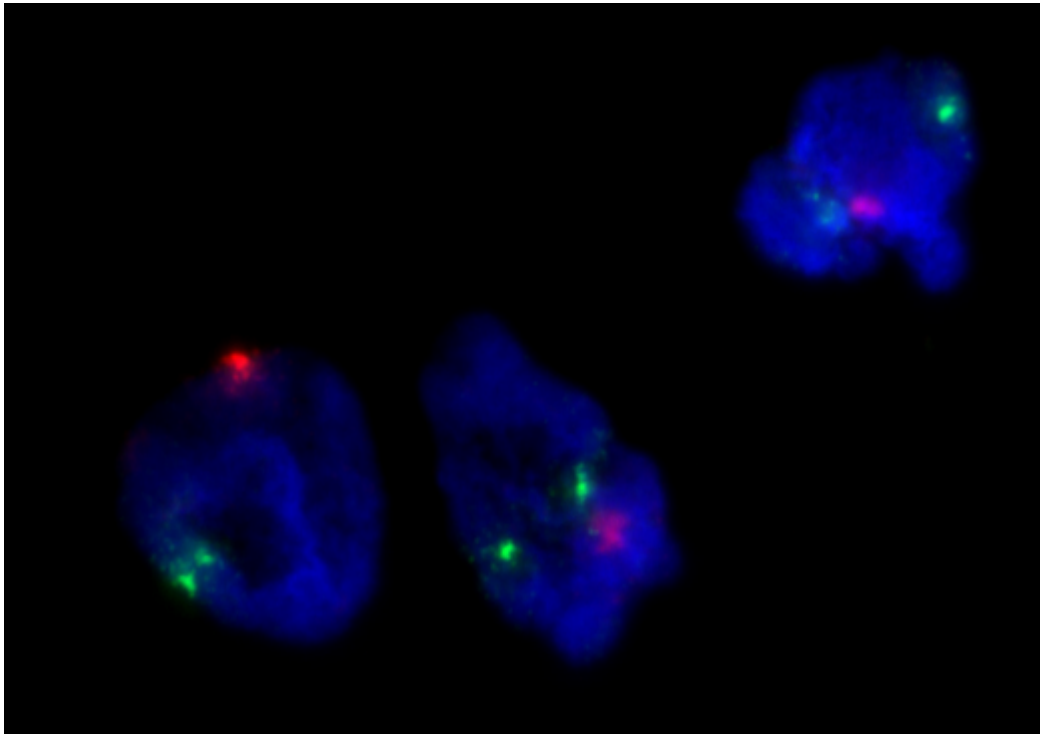


***LJ.*** :

- Monosomie 7 acquise
- 30-50 %

# Adaptation somatiques

- **Par aneuploïdie = monosomie 7 acquise**

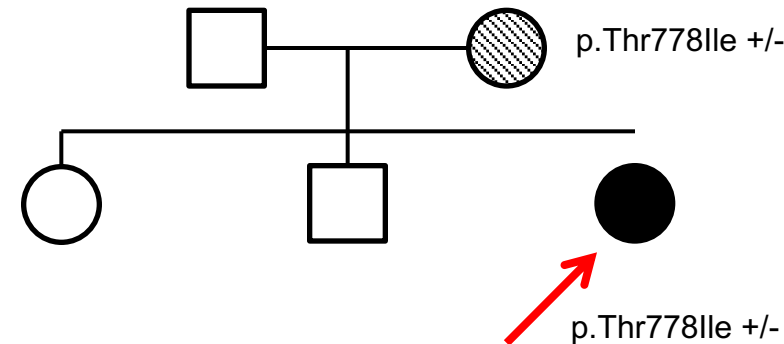
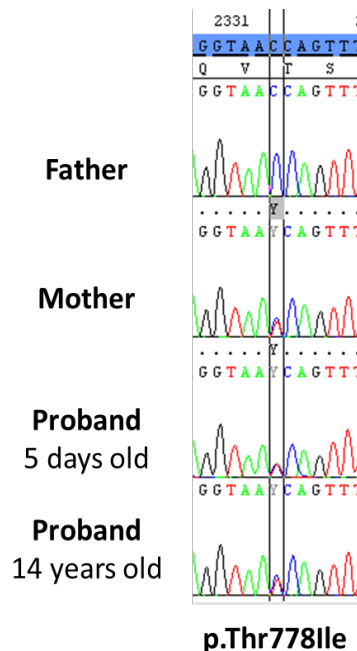


***LJ.*** :

- Monosomie 7 acquise
- 30 %
- nuc ish(DZ71 × 1) [59/200]

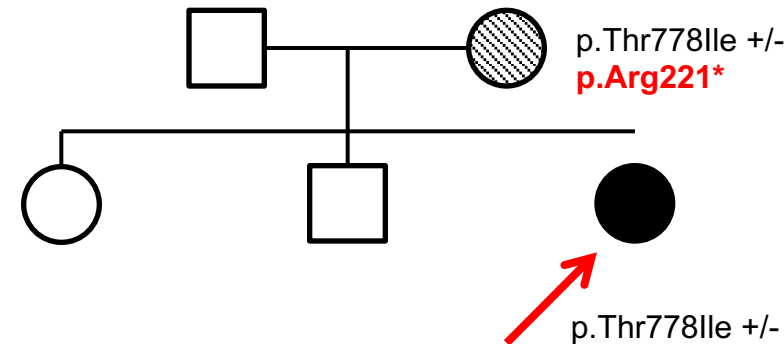
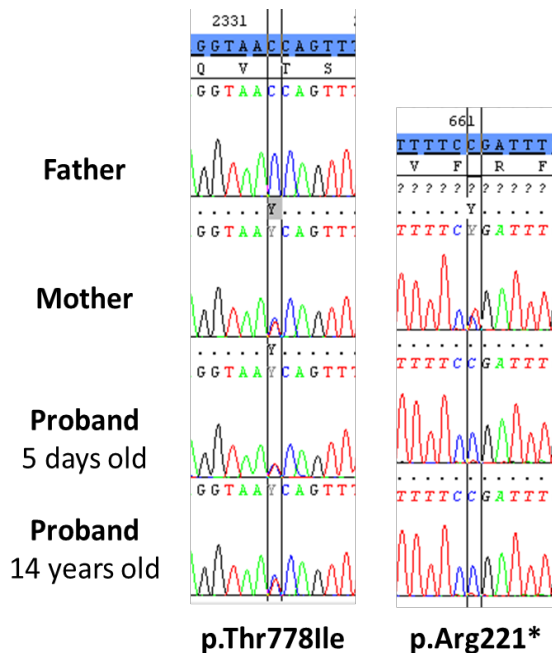
# Adaptation somatique

- **Par mutation ponctuelle = exemple local**
  - *SAMD9* : c.2333C>T → p.(Thr778Ile)
  - Absent des bases de données contrôle
  - Hérité de la mère saine...



# Adaptation somatiques

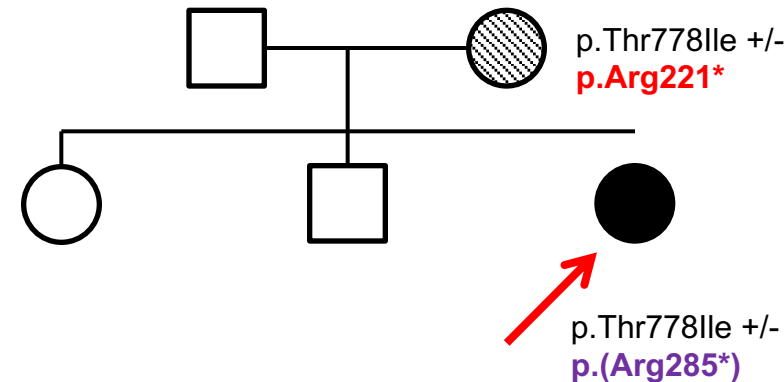
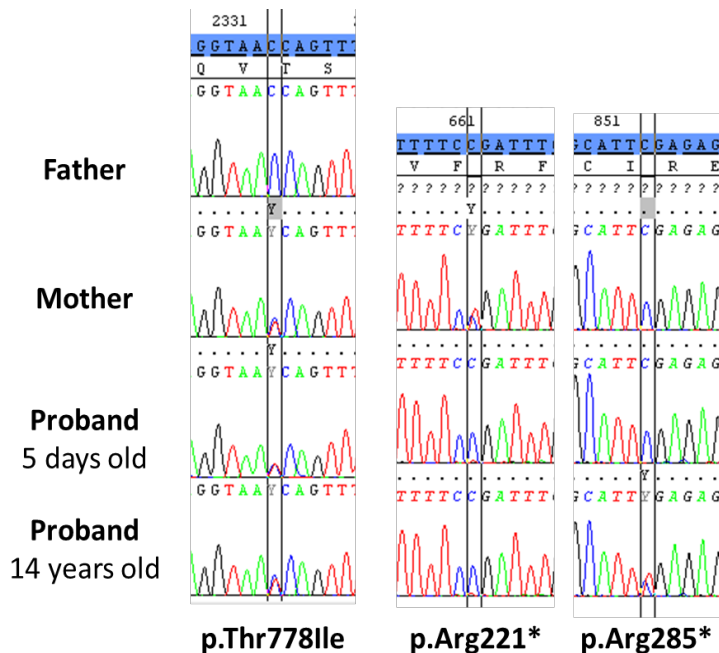
- **Par mutation ponctuelle = exemple local**
  - c.661C>T → **p.(Arg221\*)**
  - Retrouvé chez la mère à l'état hétérozygote
  - Absent sujet index



# Adaptation somatiques

- **Par mutation ponctuelle = exemple local**

- c.853C>T → p.(Arg285\*)
- Apparue chez le sujet index !
- 2<sup>ème</sup> cas de transmission maternelle (*Schwartz et al, Leukemia august 2017*)



*Roucher-Boulez et al., à paraître*

# Conclusion

- Mécanisme adaptatif par **2<sup>nd</sup> hit somatique**
  - *SAMD9L* : del 7q, der(1;7)... (Davidsson et al., 2017)
- CGH array :
  - **Monosomie 7 ?**
  - **Suivi hématologique** : Anomalies chromosomiques chr 7 = 30-40 % SMD de l'enfant (Davidsson et al., 2018)
- **Conseil génétique ?**

## 4 ) Questions diverses

Tous

