



## Diagnostique génétiques multiples (double hits) par séquençage Whole Exome (WES) : à propos de deux cas.

R. SARAIEVA-LAMRI (1), A. DORELLE (2), V. GEROMEL (1), A. S. LEBRE (3), P. MOUTY (1), M. E. NAUD BARREYRE (1), F. ROUSSEAU (1), M. TAOUDI (1), L. MESNARD (4), L. RAYMOND (1)

(1) Département de Génétique, Eurofins Biomnis, Lyon; (2) Service UNTR Hôpital Tenon, Paris; (3) Département de Génétique, PSL, Paris; (4) INSERM UMR 1155& Service UNTR, Hôpital Tenon, Paris

### Introduction:

Le séquençage Whole Exome (WES) est largement utilisé pour identifier les causes génétiques des pathologies génétiquement hétérogènes. Dans la plupart des cas une variation pathogène dans un gène suffit à poser le diagnostic, mais parfois des variations pathogènes sont identifiées dans deux ou plusieurs gènes et expliquent des symptômes distincts, des symptômes chevauchants ou une seule pathologie. On présente ici 2 cas cliniques.

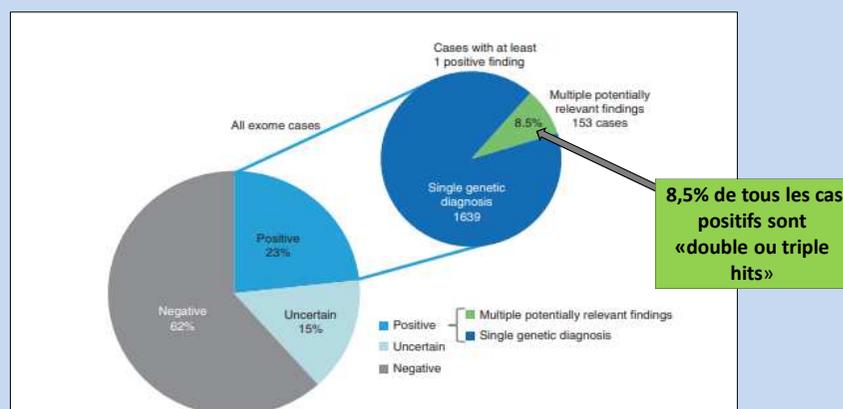


Fig.1. Présentation du pourcentage des cas (7698 analysés) qui ont eu simultanément deux ou trois gènes potentiellement impliqués dans le diagnostic (8,5% de tous les patients positifs et 2% de tous les patients analysés) (Smith et al, 2019 PMID 30894705).

### Patients & Méthodes:

#### Méthodes:

ADN a été extrait, les régions codantes (33 mégabases) ont été enrichies avec le kit Twist Human Core Exome, puis séquencées en paired-end sur NextSeq500 (Illumina).

#### Cas cliniques:

**Cas 1** Garçon de 13 mois avec hypotonie, retard de développement, interactions limitées.

**Cas 2** Femme de 22 ans avec une insuffisance rénale stade I, rétinite pigmentaire, obésité, un frère avec une variation pathogène homozygote dans *BBS4*.

### Results & discussion:

**Cas 1** Deux variations dans 2 gènes, à l'état homozygote, classées pathogènes (**Classe 5**) d'après les critères ACMG :

1. *LARP7* (NM\_015454.2): c.834dup, p.Arg279ThrfsTer5: PVS1; PM2; PP5

Les variations pathogènes de *LARP7* sont liés au syndrome d'Alzami (déficience intellectuelle sévère, dysmorphie faciale, retard de croissance, troubles du comportement).

2. *KIAA0556* (NM\_015202.3): c.3347-1G > A : PVS1; PM2; PP3

Les variations pathogènes de *KIAA0556* seraient liées au syndrome de Joubert 26 (retard de développement global, hypotonie variable, tachypnée transitoire et infections récurrentes).

Les deux syndromes ont des manifestations cliniques chevauchantes. Un retour à la clinique avec examens complémentaires et suivi de l'évolution du patient sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure chaque variant contribue au phénotype.

**Cas 2** Deux variations dans 2 gènes, classées probablement pathogènes (**Classe 4**) d'après les critères ACMG :

1. *BBS4* (NM\_033028.4) c. [221-? 405+?del(;)]221- ? 405+ ?del], état homozygote, présente également chez le frère atteint.

Les variations pathogènes de *BBS4* sont associées au syndrome de Bardet Biedl (obésité, rétinopathie pigmentaire, polydactylie post-axiale, atteinte rénale, difficultés d'apprentissage).

2. *COL4A3* (NM\_000091.4) c.4783G > A, p.Gly1595Arg, état hétérozygote: PM1; PM2; PP3; PP5

Les variations pathogènes de *COL4A3* sont associées au Syndrome d'Alport (atteinte rénale et perte auditive neurosensorielle). La transmission est plus généralement récessive mais des cas de dominance sont possibles.

Il est difficile de dire dans quelle mesure la présence du variant dans *COL4A3* aggrave l'atteinte rénale, mais cette information peut avoir une importance dans le cadre d'une greffe rénale intrafamiliale.

### Conclusion & perspectives:

Avec l'utilisation du WES, les diagnostics multiples pourraient se révéler plus fréquents qu'attendu. Cette information globale permet un diagnostic plus précis et, parfois, une meilleure prise en charge du patient. Une collaboration étroite avec le clinicien est nécessaire pour évaluer correctement la part de chaque variation dans le phénotype.