

CNVs en 17q12

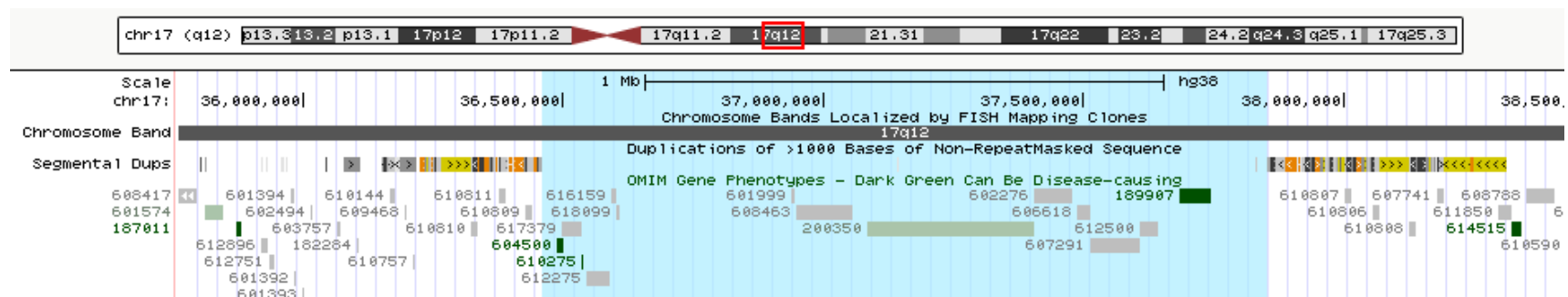
CÉCILE COURDIER (INTERNE)
PR CAROLINE ROORYCK-THAMBO
CHU DE BORDEAUX



Architecture de la région

Délétions et duplications récurrentes 17q12 :

- Locus **RCAD** : « Renal Cysts and Diabetes »
- Région flanquée de **duplications segmentaires** : mécanisme de **NAHR**
- Taille variable : **1,3 – 1,9 Mb**
- **14 – 19 gènes** dont **HNF1B** (Hepatocyte Nuclear transcription Factor 1B)



Epidémiologie

DÉLÉTIONS

	RCAD	TND
Bellanné-Chantelot et al. 2005	9 cas	Non
Mefford et al. 2007	8 cas	Non
Moreno-De-Luca et al. 2010 15749 cas 4519 contrôles	NA	18 cas VS 0 contrôles OR ∞ (95% CI 1,26 - ∞), $p=1,96 \times 10^{-2}$

Cannon et al. 2022 488377 génomes UK Biobank	10 cas : <ul style="list-style-type: none"> • DFG plus bas (n=9, moyenne=63.95; $\beta=-1.91$, 95% CI -2.45 to -1.37, $p=3 \times 10^{-12}$) VS contrôle (moyenne=92,72) et duplication • Diabète (OR=43.74, 95% CI 11.06 - 172.94, $p=2 \times 10^{-7}$) • Augmentation ALT, AST, GGT • Diagnostic de DI : OR=155.94, 95% CI 22.37 to 1087.02, $p=6 \times 10^{-4}$
--	--

DUPLICATIONS

	TND
Mefford et al. 2007	3 cas
Moreno-De-Luca et al. 2010 15749 cas 4519 contrôles	21 cas VS 2 contrôles
Kaminsky et al. 2011 15749 cas 10118 contrôles	21 cas VS 4 contrôles OR 3,38 (95% CI 1,14 – 13,53), $p=0.022$

Cannon et al. 2022 488377 génomes UK Biobank	100 cas : <ul style="list-style-type: none"> • DFG plus bas (n=94, moyenne=77.66; $\beta=-0.87$, 95% CI -1.04 to -0.71, $p=6 \times 10^{-25}$) VS contrôle (moyenne=92,72) • Retard de développement : OR=1.73, 95% CI 1.15 to 2.61, $p=2 \times 10^{-3}$ • Consultation pour trouble psychiatrique : OR=1.75, 95% CI 1.17 to 2.61, $p=2 \times 10^{-3}$
--	--

Epidémiologie

DÉLÉTIONS

De novo 70% (Mitchel et al. 2016)

Prévalence :

- **1/4000** (Smajlagić D et al. 2021)
- **1/44398** (Cannon et al. 2022)

Pénétrance globale :

- 88% (Cooper et al. 2011)
- 34.4% (13.7-70.0) (Rosenfeld et al. 2013)

DUPLICATIONS

Hérité d'un parent dans **90%** des cas (Mitchel et al. 2016)

Prévalence :

- **1/6000** (Smajlagić D et al. 2021)
- **1/4607** (Cannon et al. 2022)

Pénétrance globale :

- 86% (Cooper et al. 2011)
- 21.1% (10.6-39.5) (Rosenfeld et al. 2013)

Clinique

DÉLÉTIONS

Atteintes rénales : sévérité et présentation variables

- 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)

Atteintes pancréatiques

- Insuffisance pancréatique exocrine (69%)
- **MODY5 (63%)**
- Hypoplasie/aplasie pancréatique (52%)

Autres :

- **TND : difficultés scolaires (58%)**, troubles « dys », TSA ou schizophrénie (27%), TDAH, DI légère à modérée
- **Hyperparathyroïdie (>50%)**
- **Atteintes hépatiques (48%)** : cholestase
- **Atteinte ophtalmologique (41%)** : strabisme, nystagmus, colobome, cataracte
- **Anomalie tractus génital (25-30%)**
- Dysmorphie modérée : front haut, yeux enfoncés, épicanthus)

Fréquence des signes cliniques estimée à partir d'une revue de 361 cas avec délétion 17q12 (Roehlen et al. 2018), complétées par Genereviews.

DUPLICATIONS

Large spectre phénotypique

Atteintes neurodéveloppementales :

- Hypotonie (73%)
- DI (71%) : fonctions cognitives normales à DI sévère
- Retard de langage (65%)
- Retard moteur (49%)
- Troubles du comportement (62%) : TSA, schizophrénie, agressivité
- Epilepsie (36%)
- IRM cérébrale : dysplasie corticale focale, agénésie du corps calleux, dilatation et leucomalacie périventriculaires, schizencéphalie (Milone et al. 2021)

Autres :

- Microcéphalie (41%)
- Atteintes ophtalmologiques (28%) : cataracte, microphthalmie, colobome
- Atteinte endocrinienne (26%) : diabète insipide, diabète type 2
- Retard staturo-pondéral (21%)
- Cardiopathies (14%) : CIV
- Surpoids (13%)

Fréquence des signes cliniques estimée à partir de 86 patients porteurs de la dup 17q12 (Genereviews incluant Mitchell et al. 2015).

Clinique

DÉLÉTIONS

Atteintes rénales : sévérité et présentation variables

- 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)

Atteintes pancréatiques

- Insuffisance pancréatique exocrine (69%)
- MODY5 (63%)
- Hypoplasie/aplasie pancréatique (52%)

Autres :

- TND : difficultés scolaires (58%), troubles « dys », TSA ou schizophrénie (27%), TDAH, DI légère à modérée
- Hyperparathyroïdie (>50%)
- Atteintes hépatiques (48%) : cholestase
- Atteinte ophtalmologique (41%) : strabisme, nystagmus, colobome, cataracte
- Anomalie tractus génital (25-30%)
- Dysmorphie modérée : front haut, yeux enfoncés, épicanthus)

Fréquence des signes cliniques estimée à partir d'une revue de 361 cas avec délétion 17q12 (Roehlen et al. 2018), complétées par Genereviews.

DUPLICATIONS

Large spectre phénotypique

Atteintes neurodéveloppementales :

- Hypotonie (73%)
- DI (71%) : normale à DI sévère
- Retard de langage (65%)
- Retard moteur (49%)
- Troubles du comportement (62%) : TSA, schizophrénie, agressivité
- Epilepsie (36%)
- IRM cérébrale : dysplasie corticale focale, agénésie du corps calleux, dilatation et leucomalacie périventriculaires, schizencéphalie (Milone et al. 2021)

Autres :

- Microcéphalie (41%)
- Atteintes ophtalmologiques (28%) : cataracte, microphthalmie, colobome
- Atteinte endocrinienne (26%) : diabète insipide, diabète type 2
- Retard staturo-pondéral (21%)
- Cardiopathies (14%) : CIV
- Surpoids (13%)

Fréquence des signes cliniques estimée à partir de 86 patients porteurs de la dup 17q12 (Genereviews incluant Mitchell et al. 2015).

Gènes impliqués

HNF1B

Codant un **facteur de transcription**

Variants ponctuels :

- **Diabète MODY5** avec atteinte extrahépatique, transmission **AD**
- 3,6% patients avec scolarité anormale (Laliève et al. 2019)

Délétion :

- 12,7% patients avec scolarité anormale (Laliève et al. 2019)
- Correspond à la **délétion récurrente 17q12** le plus souvent (Laffargue et al. 2015)

GÈNES CANDIDATS

LHX1, ACACA, GGNBP2, SYNRG

→ troubles neuropsychologiques ?

→ données insuffisantes

Conclusion

DÉLÉTIONS

- Phénotype rénal et endocrinien quasi constant
- Phénotype neurodéveloppemental variable et inconstant
- Le plus souvent *de novo*

DUPLICATIONS

- Phénotype neurodéveloppemental variable
- Autres manifestations rares
- Le plus souvent héritée
- Pénétrance incomplète

délétion 17q12	Classe 5	Atteinte rénale et pancréatique
	Classe 6= PIEV	CNV de susceptibilité à des troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable
duplication 17q12	Classe 6 =PIEV	CNV de susceptibilité à des troubles neuro-développementaux, à pénétrance incomplète et expressivité variable