



RECOMMANDATIONS POUR L'INTERPRETATION CLINIQUE DES CNV (COPY NUMBER VARIATIONS)

Novembre 2025

Groupe de travail : Jean-Michel **Dupont** (Paris), Matthieu **Egloff** (Poitiers), Paul **Kuentz** (Besançon), Valérie **Malan** (Paris), Chantal **Missirian** (Marseille), Céline **Pebrel-Richard** (Clermont-Ferrand), Serge **Romana** (Paris), Caroline **Rooryck-Thambo** (Bordeaux), Anne-Claude **Tabet** (Paris), Detlef **Trost** (Paris)

Coordination : Matthieu **Egloff** (Poitiers), Céline **Pebrel-Richard** (Clermont-Ferrand)

Table des matières

I/ Prérequis : arguments	3
A. Données épidémiologiques	3
B. Données de ségrégation	4
C. Données structurales	4
1. Taille du CNV	4
2. Contenu génique	5
3. Nombre de copies.....	6
II/ Classification	7
◆ PIEV (CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux, à Pénétrance Incomplète et/ou Expressivité Variable)	7
◆ Classe 5 : CNV pathogène	9
◆ Classe 4 : CNV probablement pathogène	10
◆ Classe 3 : VOUS	11
◆ Classe 2 : CNV probablement bénin	12
◆ Classe 1 : CNV bénin	13
 Annexe 1 : Références bibliographiques :	14
Annexe 2 : Liste des principales bases de données :	16
Annexe 3 : Revue bibliographique et proposition de classification de CNVs	18

I / Prérequis : arguments

Depuis l'introduction de l'ACPA en routine, l'interprétation des CNV s'est améliorée grâce aux données de la littérature ainsi qu'aux bases de données patients et témoins. Cependant, la classification d'un CNV reste parfois difficile et peut donner lieu à des divergences d'interprétation entre les laboratoires. Afin d'harmoniser les pratiques, l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) a diffusé des **recommandations** pour l'interprétation des variations génétiques et a développé plus récemment un outil d'aide à la classification en intégrant des normes semi-quantitatives en collaboration avec The Clinical Genome Resources (ClinGen) <http://cnvcalc.clinicalgenome.org/cnvcalc/> [Riggs et al, ACMG Technical Standards, Genetics in Medicine, 2020].

D'autres équipes ont également proposé des outils/algorithmes d'aide à l'interprétation [Gijsbers et al, 2011 ; Vermeesch et al, 2012 ; Nowakowska et al, 2017 ; Kearney et al, 2011 ; Brandt et al, 2020 ; Nykamp et al, 2017 ; Masson et al, 2022 ; Houge et al, 2022]. Enfin, des logiciels d'aide à l'interprétation sont également disponibles sur internet (liens accessibles sur le site du réseau AChroPuce).

Le rôle du cytogénéticien est d'**identifier** et d'**évaluer la pathogénicité** des CNVs.

◆ **La classification d'un CNV résulte d'un faisceau d'arguments plus ou moins critiques et doit être la plus reproductible possible quel que soit la technique utilisée, le biologiste en charge de l'interprétation et le contexte clinique.**

◆ **L'évaluation de la pathogénicité d'un CNV chez un patient donné dépend des connaissances scientifiques disponibles au moment de la validation biologique et est étroitement liée au contexte clinico-biologique. Elle pourra être réévaluée en fonction de l'évolution des connaissances.**

A. Données épidémiologiques

Au cours de son travail d'interprétation, le cytogénéticien est amené à consulter des bases de données de populations contrôles ou de patients.

✦ Bases de données de populations contrôles

Elles permettent d'évaluer la fréquence d'identification d'une variation génomique au sein d'une population générale. L'identification répétée d'une variation au sein d'une population témoin est en faveur de son caractère bénin.

⇒ DGVGold, GnomAD, 1000 Genomes Project...

✦ Bases de données de patients

Elles permettent d'évaluer la fréquence d'identification d'une variation génomique au sein d'une population de patients atteints de DI+/-MC et de confronter le tableau phénotypique du patient évalué à celui des individus enregistrés dans la base de données.

⇒ OMIM, UCSC, Ensembl, DECIPHER, ClinGen, ClinVar, LOVD, HGMD...

Il est également recommandé de consulter les bases de données locales : Cartagenia, BANCCO, base interne au laboratoire.

Les informations extraites des bases de données de patients seront confrontées aux données issues de la littérature.

Certaines limites doivent être prises en considération :

- Les CNV enregistrés dans ces bases de données peuvent avoir été identifiés par des technologies différentes, ce qui est susceptible de générer des variations mineures dans l'estimation de la taille du CNV enregistré d'un patient à l'autre
- Le sexe chromosomique des individus porteurs du CNV d'intérêt n'est pas toujours renseigné or, un CNV identifié sur l'X considéré comme bénin chez une femme peut être délétère chez un homme
- Les variations issues d'études rapportant de grandes populations témoins ne sont pas confirmées par une autre technique
- Certains facteurs ne sont pas pris en compte : pénétrance incomplète et/ou expressivité variable, âge de déclaration de la pathologie, empreintes parentales...
- Redondance de données : plusieurs publications peuvent faire référence au même individu enregistré dans plusieurs bases de données
- Le recrutement des témoins n'inclut pas uniquement des sujets sains
exemple : une cohorte de patients présentant une cardiopathie peut être considérée comme une population contrôle dans le cadre d'une étude sur la déficience intellectuelle
- Un CNV considéré comme bénin à l'état hétérozygote peut être pathogène à l'état homozygote

B. Données de ségrégation

Le caractère **de novo** est en faveur de la pathogénicité du CNV, le caractère **hérité** reste plutôt en faveur du caractère bénin de la variation (99% des CNV bénins sont hérités [McCarroll *et al*, 2008]).

Néanmoins, il existe des exceptions :

- le CNV peut être un variant pathogène familial
- le CNV peut être une variation à pénétrance incomplète et/ou expressivité variable
- le CNV peut être une délétion héritée révélant une maladie récessive
- le CNV est une variation à transmission liée à l'X (mère conductrice asymptomatique, fils atteint)
- le CNV peut concerner une région soumise à empreinte
- le CNV peut être en mosaïque chez le parent porteur
- le CNV peut être de taille différente chez le patient et chez le parent porteur

Une enquête familiale étendue permettant d'apprécier la ségrégation intra-familiale d'une variation peut s'avérer utile pour mieux interpréter le CNV

Rappel : Les examens ne peuvent être prescrits chez un mineur ou chez un majeur sous tutelle que si celui-ci ou sa famille peuvent personnellement bénéficier de mesures préventives ou curatives immédiates [Article R1131-5 du code de la santé publique].

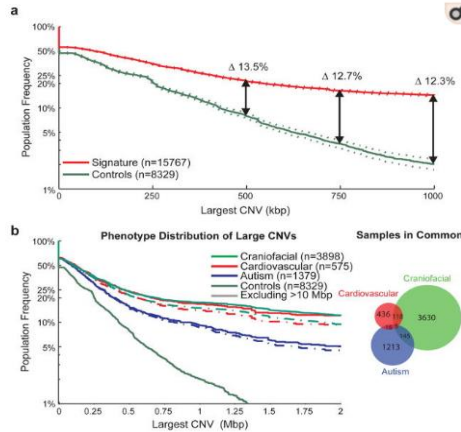
C. Données structurales :**1. Taille du CNV :**

En règle générale, la taille des CNV pathogènes est significativement plus grande que celle des CNV bénins. En effet la taille médiane des CNV considérés comme bénins est de 200 kb et 90-95% des CNVs bénins ont une taille < 500 kb [Redon *et al*, 2006 ; Itsara *et al*, 2009]. Seuls 1 à 2% des CNVs identifiés chez des individus sains ont une taille > 1 Mb [Itsara *et al*, 2009 ; Conrad *et al*, 2010].

Nat Genet. 2011 Aug 14;43(9):838-46. doi: 10.1038/ng.909.

A copy number variation morbidity map of developmental delay.

Cooper GM¹, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, Williams C, Stalker H, Hamid R, Hannig V, Abdel-Hamid H, Bader P, McCracken E, Nivazov D, Leppig K, Thiese H, Hummel M, Alexander N, Gorski J, Kussmann J, Shashi V, Johnson K, Rehder C, Ballif BC, Shaffer LG, Eichler EE.



CNV size distributions in affected and unaffected individuals

The population frequency of the largest CNV in a sample is displayed as a survivor function with the proportion of samples carrying a CNV of a given size displayed as a curve, with 95% confidence intervals indicated by dotted lines. (A) The distribution of large CNVs in the Signature set (filtered to only contain events detectable by the Illumina 550K array) versus our control population (downsampled to only events detectable by the Signature 97K array) is indicated for the overall population. After corrections for different array densities, we observed a >13.5% increase in CNV burden beyond 500 kbp in cases with a proportion of the burden representing potentially novel loci. (B) We also performed a similar analysis on subphenotypes; in this analysis, we included all Signature CNVs in conjunction with downsampled control CNVs as we are highlighting interphenotype differences rather than case versus control frequencies. This is demonstrated here for the autism, cardiovascular and craniofacial phenotypes, which represent fairly distinct sample sets and show an increased burden for the cardiovascular and craniofacial phenotypes, even after exclusion of karyotypically visible (>10 Mbp) events.

Précautions : des CNVs de grande taille peuvent être aussi bénins [Barber, 2005 ; Filges *et al*, 2009 ; Itsara *et al*, 2009 ; Bateman *et al*, 2010] et de très petits CNV peuvent être pathogènes [Nowakowska *et al*, 2010] ou contenir uniquement des régions régulatrices de gènes d'intérêt avec, pour conséquence, des perturbations d'expression génique délétères. Aussi, même si la taille du CNV identifié constitue un critère d'orientation, elle ne peut être dissociée de l'évaluation du contenu de la variation détectée [Huguet *et al*, 2018].

2. Contenu génique :

Le plus souvent, un CNV impliquant une région dont la densité génique est importante est en faveur du caractère pathogène du CNV. En revanche, lorsque la séquence concernée est riche en régions répétées et/ou pseudogènes, voire ne contient pas de gène, le CNV identifié est bénin dans la majorité des cas [Huguet *et al*, 2018].

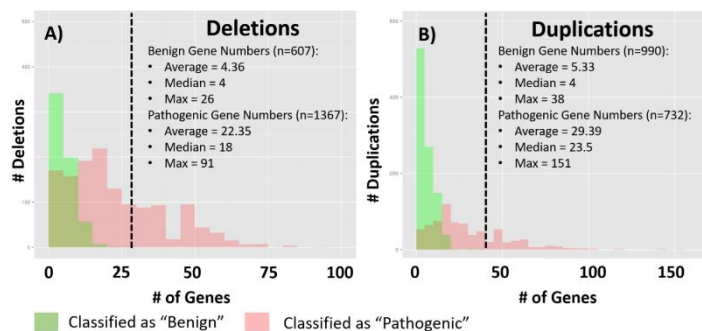
Genet Med. 2020 Feb;22(2):245-257. doi: 10.1038/s41436-019-0686-8. Epub 2019 Nov 6.

Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)

Erin Rooney Riggs¹, Erica F. Andersen^{2,3}, Athena M. Cherry⁴, Sibel Kantarci⁵, Hutton Kearney⁶, Ankita Patel⁷, Gordana Raca⁸, Deborah I. Ritter⁹, Sarah T. South¹⁰, Erik C. Thorland⁸, Daniel Pineda-Alvarez¹¹, Swaroop Aradhya^{4,11}, Christa Lese Martin¹²

Affiliations + expand

PMID: 31690835 PMCID: PMC7313390 DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8



Supplemental Figure 1.5: Analysis of gene content across clinically-classified copy number variants (CNVs) in dbVar. CNVs involving autosomes with clinical classifications between 200 kb-5Mb within dbVar studies not37 and not101 were analyzed for gene counts. Those CNVs involving known dosage sensitive genes or genomic regions (as documented in dbVar study not45) were excluded. Gene arrays and non-protein-coding genes were not included in gene counts. The average, median, and maximum number of genes noted within benign (green) and pathogenic (red) deletions (A) and duplications (B) are depicted.

PLoS ONE

Précautions : Il est important de prendre en compte la nature de l'évènement moléculaire pour évaluer les conséquences fonctionnelles d'un CNV impliquant un gène donné.

- L'haploinsuffisance d'un gène n'implique pas systématiquement le caractère pathogène d'un gain de copies de ce gène, même si les deux sont fréquemment liés [Collins *et al.* Cell 2022].
- La délétion d'un gène (perte de fonction) peut avoir des conséquences fonctionnelles distinctes de celles générées par une variation pathogène de ce gène (mutation gain-de-fonction)
- Une délétion ou un gain partiel d'un gène d'intérêt peut engendrer une altération de la séquence codante ou des séquences non exoniques régulatrices (cf bases de données identifiant des régions régulatrices (Ensembl / GeneHancer) à l'origine de conséquences cliniques parfois difficiles à prédire. Des informations complémentaires sur l'interprétation de petits CNVs intragéniques peuvent être obtenues dans les recommandations professionnelles du Réseau NGS-Diagnostic : <http://ffgh.net/index.php/presentation/les-reseaux-partenaires/reseau-ngs-diagnostic/182-reseaux/ngs/354-recommandations-professionnelles-du-reseau-ngs-diag>
- La délétion d'un gène associé à une maladie récessive peut suggérer la présence d'une mutation sur le second allèle en cas de phénotype évocateur de la maladie.

Rappel : Plusieurs scores permettent d'évaluer la sensibilité d'un gène au dosage génique ou la tolérance d'un gène à une variation perte de fonction :

- **Score pLI** : le score pLI, généré par ExAC, est la probabilité qu'un gène soit intolérant à une variation perte de fonction (LoF), à l'origine d'une diminution ou d'une absence de synthèse de la protéine active d'un point de vue quantitatif ou qualitatif. Les gènes avec des scores pLI élevés ($pLI \geq 0,9$) sont extrêmement intolérants à une perte de fonction contrairement aux gènes avec de faibles pLI ($pLI \leq 0,1$) [Lek *et al.*, 2016]. Le score pLI a également été généré à partir des données de GnomAD et s'interprète de la même façon.
- **Score LOEUF** : GnomAD recommande l'utilisation d'un score de prédiction appelé score LOEUF (loss-of-function observed/expected upper bound fraction) pour remplacer le pLI. Il est important de noter que, contrairement au score pLI, une faible valeur de LOEUF (<0.35) est en faveur d'une forte intolérance du gène à la perte de fonction.
Ex : TBX3 -> pLI = 0.99 et LOEUF = 0.28. Les deux scores sont concordants et en faveur d'une forte intolérance du gène aux variants pertes de fonction
- **Score pHaplo et pTriplo** : de nouveaux scores estimant la probabilité pour un gène d'être intolérant aux variants perte de fonction (pHaplo, pour les délétions) ou au gain de copie(s) (pTriplo, pour les gains de copies) ont récemment été calculés pour tous les gènes codants autosomiques [Collins *et al.*, Cell 2022]. Les seuils proposés par les auteurs de cette étude sont : un gène est prédit haploinsuffisant quand $pHaplo \geq 0.86$ et prédit triplosensible quand $pTriplo \geq 0.94$

3. Nombre de copies :

En règle générale, une variation du nombre de copies < 1 (délétion homozygote) ou > 3 (triplication ou amplification) est un facteur supplémentaire en faveur du caractère pathogène du CNV.

Précautions : certains CNV bénins très fréquents dans la population générale peuvent être identifiés à l'état homozygote. A noter que pour une centaine de gènes, les délétions homozygotes ont été considérées comme sans conséquence phénotypique [Zarrei *et al.* 2015].

Références : [Annexe 1](#)

Liens vers les principales bases de données d'aide à l'interprétation : [Annexe 2](#)

(à noter qu'une mise à jour régulière des bases de données est également disponible sur le site du réseau AChroPuce :

<http://acpa-achropuce.com/veille-technologique/>)

II / Classification

La combinaison de l'ensemble des arguments rappelés dans le chapitre précédent permet ainsi de classer le CNV identifié selon 6 catégories.

◆ **Classe « PIEV » : CNV de susceptibilité aux troubles neuro-développementaux (TND), à Pénétrance Incomplète et/ou Expressivité Variable (PIEV)**

Cette classe supplémentaire (PIEV) comprend les CNVs récurrents identifiés comme des facteurs de susceptibilité aux troubles neurodéveloppementaux, tels que la déficience intellectuelle, le retard de développement, les troubles du spectre autistique, l'épilepsie et les troubles psychiatriques ou comportementaux. Ils ont une pénétrance incomplète car ces CNV sont détectés dans des cohortes de patients avec TND mais aussi chez des individus témoins. De plus, ces CNV ont une expressivité variable avec des patients présentant des troubles légers et d'autres un tableau clinique sévère. Il est à souligner que ces CNVs sont parfois hérités de parents apparemment asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Cette pénétrance incomplète et expressivité variable rend donc le conseil génétique très difficile, surtout en période anténatale [Coe et al, 2012].

Jusqu'à présent les recommandations internationalement reconnues en terme d'interprétation des variants génétiques s'appliquaient principalement aux variants mendéliens à pénétrance élevée. Actuellement, il n'existe pas de seuil quantitatif pour distinguer clairement les variants à faible pénétrance ou à forte pénétrance. Les classifications restent donc qualitatives. Néanmoins un consensus d'experts a récemment estimé que les variants à faible pénétrance correspondaient aux variants dont la pénétrance estimée était comprise entre 10 et 20 % pour la limite inférieure et jusqu'à 50 % pour la limite supérieure [Schmidt et al, 2024].

Dans le cadre du réseau AchroPuce, le groupe de travail a considéré que les CNV à pénétrance incomplète et expressivité variable (PIEV) ne pouvaient pas être assimilés aux CNV pathogènes (classe 5) présentant une pénétrance le plus souvent complète qui facilite généralement l'évaluation de leur signification clinique, la prise en charge des patients et de leurs apparentés et le conseil génétique. Ils constituent une classe à part (PIEV) [Pebrel-Richard *et al.* 2025].

Une liste des CNVs identifiés de façon récurrente dans un contexte de troubles neurodéveloppementaux (TND) a été établie. Une revue de la littérature est proposée en annexe pour chacun de ces CNVs et une réévaluation de la classification de ces variations connues a été proposée selon cette revue bibliographique (Annexe 3) -> dernière révision novembre 2025

Au moment de la mise à jour de ce guide (novembre 2025), les CNVs suivants ont été considérés comme des PIEVs par le Groupe de Travail :

- Délétion et duplication distale de 1q21.1 (*GJA5, GJA8*)
- 2q13 délétion (*BUB1*)
- délétion 3q29 (*DLG1, BDH1*)
- 10q11.21q11.2 délétion (*CHAT, SLC18A3*)
- 15q13.3 délétion BP4-BP5 (*CHRNA7, OTUD7A*)
- 15q13.3 délétion CHRNA7-LCR-BP5 (*CHRNA7*)
- 16p13.11 délétion (*NDE1, MYH11*)
- 16p12.2 délétion (*EEF2K, POLR3E*)
- 16p11.2 délétion distale (*SH2B1*)
- 16p11.2 délétion proximale et duplication (*TBX6, KCTD13*)
- 17q12 délétion (*HNF1B*)
- 22q11.2 duplication proximale (*TBX1*)
- 22q11.21 délétion centrale (*SCARF2, SNAP29*)
- 22q11.21 délétion distale de type I (*MAPK1*)
- 22q11.21 délétion distale de type III (*SMARCB1*)

Une distinction est faite entre les PIEV à **faible pénétrance** et les PIEV à **forte pénétrance**, en se basant sur les données bibliographiques et notamment sur celles de l'étude récente de Goh et al, 2025 et sur le travail de curation du groupe ClinGen.

Pour plus de détails sur l'interprétation de ces CNVs, se référer à l' **Annexe 3** et au guide de recommandations publié par le groupe de travail du Réseau Achropuce [Pebrel-Richard *et al*, 2025]

◆ Classe 5 : CNV pathogène

Critère nécessaire et suffisant : Il existe des arguments bibliographiques forts en faveur du caractère pathogène (littérature et/ou les bases de données de patients).

Classe 5 : pathogène

Un critère nécessaire et suffisant

- ◆ **Syndrome microdélétionnel/microduplicationnel** référencé dans OMIM ou ClinGenCuratedPathogenic, à l'exclusion de ceux référencés en PIEV

- ◆ CNV non référencé dans OMIM ou ClinGenCuratedPathogenic mais:
 - Rapporté dans la littérature chez **au moins 3 patients non apparentés et présentant un phénotype spécifique concordant**
 - CNV rare ou non décrit **mais chevauchant complètement un CNV référencé** dans OMIM ou ClinGenCuratedPathogenic, à l'exclusion de ceux référencés en PIEV
 - CNV multigénique contenant au moins **1 gène haploinsuffisant identifié comme gène majeur** dans un syndrome microdélétionnel/microduplicationnel référencé dans OMIM ou ClinGenCuratedPathogenic à l'exclusion de ceux référencés en PIEV

◆ **Classe 4 : CNV probablement pathogène**

Classe 4 : Probablement pathogène

Au moins **2 critères majeurs**
ou **1 critère majeur et 2 mineurs**

Littérature :

- Si phénotype non spécifique : le CNV est décrit dans la littérature chez au moins 1 patient présentant un phénotype similaire
- Si spécificités phénotypiques : le CNV est décrit dans la littérature chez au moins 1 patient présentant seulement quelques critères phénotypiques communs avec le cas index

Transmission :

- Survenu *de novo*, hérité d'un parent atteint ou d'un parent porteur du CNV en mosaïque

Nombre de copies :

- Délétion homozygote ou amplification

Contenu génique :

- Les gènes contenus dans le CNV ont été associés au même phénotype dans la littérature ou il existe des arguments forts en faveur du rôle d'un ou de plusieurs gènes inclus dans le CNV dans la pathologie (modèle animal, profil d'expression, pLI > 0.9...)
- Région proche d'un gène impliqué dans la pathologie, avec par des signes cliniques spécifiques
- Le CNV = délétion emportant la région 5' et plusieurs séquences codantes d'un gène HI

Epidémiologie :

- En cas de DI : identifié plus fréquemment chez les patients par rapport aux témoins dans l'étude de Coe *et al.* (Nat Genet 2014)
- Absent des bases de données contrôles

Contenu génique :

- Chevauche partiellement des CNV pathogènes sans gène candidat clairement identifié

Taille : > 1Mb

◆ **Classe 3 : VOUS**

Classe 3 : VOUS

Un critère nécessaire et suffisant



le CNV ne remplit pas les critères pour appartenir à l'une des autres classes !

Exemples:

- Le CNV est décrit dans la population générale, mais avec une **fréquence insuffisante pour être considéré comme un polymorphisme (1%)**
- Le CNV contient un **petit nombre de gènes, dont l'haploinsuffisance ou la triplosensibilité ne sont pas clairement établies**
- Le CNV est décrit dans des publications et/ou bases de données avec des **conclusions contradictoires** sur son caractère délétère
- Le CNV correspond à une **variation intragénique dont l'effet sur la transcription n'est pas établi**

Le statut d'un CNV initialement classé en VOUS peut être réévalué selon l'évolution des données cliniques et scientifiques [Westerfield *et al*, 2014]

A noter que l'ACMG a développé un outil de scoring pour assister les biologistes dans leur travail de classification et d'interprétation des CNV [Riggs *et al*, ACMG Technical Standards, Genetics in Medicine, 2020]. Cet outil peut s'avérer utile pour affiner l'interprétation d'un CNV ne répondant pas aux critères d'appartenance aux classes 1,2,4 et 5 (classe3 : VSI). Il existe également des outils de scoring automatisés. Les liens vers ces outils sont accessibles sur le site du réseau AChroPuce.

◆ **Classe 2 : probablement bénin**

Classe 2 : Probablement bénin

Au moins **2 critères majeurs**
ou 1 critère majeur et 2 mineurs

Epidémiologie :

- Rapporté au moins 1 fois dans les bases de données de variants polymorphiques ExAC/DGV-gold avec un seuil de recouvrement de 80%

Transmission :

- Hérité d'un parent sain ou ne ségrège pas avec le phénotype au sein d'une famille

Contenu génique :

- Ne contient aucun gène ou contient uniquement des séquences répétées, pseudogènes, duplications segmentaires
- Contient seulement des gènes sans argument en faveur d'un rôle en pathologie humaine (fonction non connue, profil d'expression, pLI bas...)

Epidémiologie :

- En cas de DI : identifié avec la même fréquence ou plus rarement chez les patients par rapport aux témoins dans l'étude de Coe *et al.* (Nat Genet 2014)
- Rapporté au moins 1 fois dans les bases de données de variants polymorphiques DGV-gold mais avec un seuil de recouvrement compris entre 50 et 80%

Contenu génique :

- Aucun gène contenu dans le CNV n'a été associé au même phénotype dans la littérature ou il n'existe pas d'argument en faveur du rôle d'un ou de plusieurs gènes inclus dans le CNV dans la pathologie présentée par le patient

Taille :

- Inférieure au seuil de 500 Kb (*Itsara et al*)

◆ Classe 1 : CNV bénin

Critère nécessaire et suffisant : Il existe des arguments bibliographiques forts en faveur du caractère bénin (littérature et/ou les bases de données contrôles).

Classe 1 : bénin

Un critère nécessaire et suffisant

Exemples :

- ◆ Le caractère bénin est rapporté dans plusieurs publications et il est identifié régulièrement dans la population générale (i-e au moins 3 individus sains issus de plusieurs sources ou > 1% de la population générale)
- ◆ Le CNV est référencé dans les bases de données comme polymorphisme (ClinGenCuratedBenign, Zarrei et al, 2015=DGV-stringent)

Annexe 1 : Références bibliographiques

- Barber JCK. Directly transmitted unbalanced chromosome abnormalities and euchromatic variants. *J Med Genet.* août 2005;42(8):609-29.
- Bateman MS, Mehta SG, Willatt L, Selkirk E, Bedwell C, Zwolinski S, et al. A de novo 4q34 interstitial deletion of at least 9.3 Mb with no discernible phenotypic effect. *Am J Med Genet A.* juill 2010;152A(7):1764-9.
- Brandt T, Sack LM, Arjona D, Tan D, Mei H, Cui H, et al. Adapting ACMG/AMP sequence variant classification guidelines for single-gene copy number variants. *Genetics in Medicine.* févr 2020;22(2):336-44.
- Buysse K, Delle Chiaie B, Van Coster R, Loeys B, De Paepe A, Mortier G, et al. Challenges for CNV interpretation in clinical molecular karyotyping: lessons learned from a 1001 sample experience. *Eur J Med Genet.* 2009;52(6):398-403.
- Coe BP, Girirajan S, Eichler EE. The genetic variability and commonality of neurodevelopmental disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 mai 2012;160C(2):118-29.
- Collins RL, Glessner JT, Porcu E, Lepamets M, Brandon R, Lauricella C, et al. A cross-disorder dosage sensitivity map of the human genome. *Cell.* 4 août 2022;185(16):3041-3055.e25.
- Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet.* 14 août 2011;43(9):838-46.
- Filges I, Röthlisberger B, Noppen C, Boesch N, Wenzel F, Necker J, et al. Familial 14.5 Mb interstitial deletion 13q21.1-13q21.33: clinical and array-CGH study of a benign phenotype in a three-generation family. *Am J Med Genet A.* févr 2009;149A(2):237-41.
- Gijsbers ACJ, Schoumans J, Ruivenkamp CAL. Interpretation of Array Comparative Genome Hybridization Data: A Major Challenge. *Cytogenet Genome Res.* 2011;135(3-4):222-7.
- Goh S, Thiyagarajan L, Dudding-Byth T, Mark P, Kirk EP. A systematic review and pooled analysis of penetrance estimates of copy number variants associated with neurodevelopment. *Genet Med.* 30 juill 2024;101227.
- Hanemaaijer NM, Sikkema-Raddatz B, Van Der Vries G, Dijkhuizen T, Hordijk R, Van Essen AJ, et al. Practical guidelines for interpreting copy number gains detected by high-resolution array in routine diagnostics. *Eur J Hum Genet.* févr 2012;20(2):161-5.
- Houge G, Laner A, Cirak S, De Leeuw N, Scheffer H, Den Dunnen JT. Stepwise ABC system for classification of any type of genetic variant. *Eur J Hum Genet.* févr 2022;30(2):150-9.
- Huang N, Lee I, Marcotte EM, Hurles ME. Characterising and predicting haploinsufficiency in the human genome. *PLoS Genet.* 14 oct 2010;6(10):e1001154.
- Huguet G, Schramm C, Douard E, Jiang L, Labbe A, Tihy F, et al. Measuring and Estimating the Effect Sizes of Copy Number Variants on General Intelligence in Community-Based Samples. *JAMA Psychiatry.* 1 mai 2018;75(5):447.
- Itsara A, Cooper GM, Baker C, Girirajan S, Li J, Absher D, et al. Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. *Am J Hum Genet.* févr 2009;84(2):148-61.
- Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST, Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med.* juill 2011;13(7):680-5.
- Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, Firth HV, Knight SJL, Goldenberg A, et al. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Journal of Medical Genetics.* 1 nov 2008;45(11):710-20.
- Lee C, Scherer SW. The clinical context of copy number variation in the human genome. *Expert Rev Mol Med.* 9 mars 2010;12:e8.
- Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 18 août 2016;536(7616):285-91.
- Masson E, Zou WB, Génin E, Cooper DN, Le Gac G, Fichou Y, et al. Expanding ACMG variant classification guidelines into a general framework. *Hum Genomics.* 16 août 2022;16(1):31.
- McCarroll SA, Hadnott TN, Perry GH, Sabeti PC, Zody MC, Barrett JC, et al. Common deletion polymorphisms in the human genome. *Nat Genet.* janv 2006;38(1):86-92.

- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *The American Journal of Human Genetics*. mai 2010;86(5):749-64.
- Nowakowska B. Clinical interpretation of copy number variants in the human genome. *J Appl Genetics*. nov 2017;58(4):449-57.
- Nykamp K, Anderson M, Powers M, Garcia J, Herrera B, Ho YY, et al. Sherlock: a comprehensive refinement of the ACMG–AMP variant classification criteria. *Genetics in Medicine*. oct 2017;19(10):1105-17.
- Pebrel-Richard C, Kuentz P, Tabet AC, Dupont JM, Missirian C, Romana S, Trost D, Rooryck C, Malan V, Egloff M. French Guidelines of the AchromPuce Network for the Interpretation and Reporting of Constitutional Copy Number Variants. *Clin Genet*. 2025 Jul 22. doi: 10.1111/cge.70027. Epub ahead of print. PMID: 40693340.
- Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. nov 2006;444(7118):444-54.
- Riggs ER, Church DM, Hanson K, Horner VL, Kaminsky EB, Kuhn RM, et al. Towards an evidence-based process for the clinical interpretation of copy number variation. *Clin Genet*. mai 2012;81(5):403-12.
- Schmidt RJ, Steeves M, Bayrak-Toydemir P, Benson KA, Coe BP, Conlin LK, et al. Recommendations for risk allele evidence curation, classification, and reporting from the ClinGen Low Penetrance/Risk Allele Working Group. *Genetics in Medicine*. mars 2024;26(3):101036.
- Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D, Kok K, Hastings RJ. Genome-wide arrays: quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. *Hum Mutat*. juin 2012;33(6):906-15.
- Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet*. mars 2015;16(3):172-83.

Annexe 2 : Liste des principales bases de données (Ctrl+clic pour suivre le lien)

Base de données	Ressources disponibles pour l'interprétation
<u>UCSC</u>	Genome Browser Gateway
<u>OMIM</u>	catalogue des gènes et phénotypes connus associés
<u>GTex</u>	expression des gènes
<u>DGV</u>	<p>catalogue répertorient des variants de structure bénins</p> <p>NB : 72 études prises en compte. DGV définit un variant de structure comme une anomalie génomique entre 50 pb et 3 Mb, du fait de la prise en compte de nombreuses études ayant utilisé du NGS. Il est possible de télécharger les données <i>Gold Standard</i> et <i>Nat Rev Gen 2015</i> pour les importer dans Cytogenomics ou UCSC (<i>Custom Tracks</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Structural Variants</i> : CNVs rapportés au moins une fois – piste de base de DGV, accessible directement sur UCSC – Dernière mise à jour : 2016-05-15 • <i>Supporting Variants</i> : nombre de fois où le CNV a été rapporté (<i>sample level</i>), accessible directement sur UCSC - Dernière mise à jour : 2016-05-15 • <i>Gold Standard Variants</i> : variants « curés » issus d'une sélection d'études (sur les 72 de la base) de grande qualité (notamment très bonne résolution – filtres de qualité stricts). CNVs rapportés dans au moins 2 études et 2 échantillons différents - Dernière mise à jour : 2016-05-15- accessible directement via UCSC • <i>A Copy Number Variation Map of the Human Genome (Nature Reviews Genetics, 2015)</i> : Meta analyse incluant 26 études (sur les 55 de la base DGV en 2015) avec haute résolution (essentiellement NGS et puces avec au moins 1 million de sondes) <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Inclusive</i> : au moins 2 sujets et une étude - Dernière mise à jour : 2015-02-03 ○ <i>Stringent</i> : au moins 2 sujets et 2 études - Dernière mise à jour : 2015-02-03
<u>DECIPHER</u>	base de patients répertorient les données génotypiques et phénotypiques, précisant le mécanisme de la pathologie lorsqu'il est connu

<u>GnomAD</u>	données d'exome / de génome et prédiction du risque d'haploinsuffisance (pLI)
<u>Outil scoring ACMG</u>	http://cnvcalc.clinicalgenome.org/cnvcalc/
<u>MARRVEL</u>	OMIM + ExAC + GTex sur une page
<u>Varsome</u>	analyse de domaines protéiques et variants nucléotidiques et aide à l'interprétation
Franklin	outil d'aide à l'interprétation des CNVs
<u>Hi-C browser et ClinTAD</u>	analyse des TADs
<u>Cydas</u>	outil permettant de dessiner un caryotype ou des chromosomes dérivés de translocations
<u>SFARI</u>	gènes associés aux TSA
<u>Diseases</u>	répertorie les pathologies associées à un gène ou les gènes associés à une pathologie
<u>Genelmpint</u>	répertorie les gènes soumis à empreinte
<u>VISTA enhancer</u>	permet la recherche de séquences enhancer
<u>ClinGen</u>	évaluation des conséquences cliniques de gènes et variations
<u>GeneReviews</u>	plus de 700 chapitres résumant les caractéristiques cliniques, diagnostic, prise en charge et conseil génétique propres à une pathologie/CNV

A noter qu'une mise à jour régulière des principales bases de données utiles à l'interprétation des CNV est disponible sur le site du Réseau Achropuce -> <https://acpa-achropuce.com/>

Annexe 3 : Revue bibliographique et proposition de classification de CNVs récurrents dans un contexte de troubles du neuro-développement (*mise à jour novembre 2025*)

CNV	Genomic coordinates	Candidate Genes	Variation	Classification
Proximal 1q21.1 (BP2-BP3)	GRCh37: chr1:145386507-145748064 GRCh38: chr1:145686999-146048495	<i>RBM8A</i>	Del	Classe 3: VSI
			Dup	Classe 3: VSI
Distal 1q21.1 (BP3-BP4)	GRCh37: chr1:146577486-147394506 GRCh38: chr1:147105904-147917509	<i>GJA5, GJA8</i>	Del	PIEV (forte pénétrance)
			Dup	PIEV (faible pénétrance)
2q11.2	GRCh37: chr2:96739012-97671429 GRCh38: chr2:96073264-97005692	<i>ARID5A, KANSL3, TMEM127</i>	Del	Classe 3: VSI
			Dup	Classe 3: VSI
2q13	GRCh37: chr2:111392193-113104742 GRCh38: chr2:110634616-112347165	<i>BUB1, BCL2L11</i>	Del	PIEV (faible pénétrance)
			Dup	Classe 3: VSI
3q29	GRCh37: chr3:195756054-197344662 GRCh38: chr3:196029183-197617791	<i>DLG1, BDH1</i>	Del	PIEV (forte pénétrance)
			Dup	Classe 3: VSI
10q11.21q11.23 (LCRC-D)	GRCh37: chr10:49389703-51053583 GRCh38: chr10:48181660-49845537	<i>CHAT, SLC18A3</i>	Del	PIEV (faible pénétrance)
			Dup	Classe 3: VSI
15q11.2 (BP1-BP2)	GRCh37: chr15:22832519-23090897 GRCh38: chr15:22782170-23040134	<i>NIPA1, NIPA2</i>	Del	Classe 3: VSI
			Dup	Classe 1: Bénin
15q13.3 (BP4-BP5)	GRCh37: chr15:31192889-32445405 GRCh38: chr15:30900686-32153204	<i>CHRNA7, TRPM1, OTUD7A</i>	Del	PIEV (forte pénétrance)
			Dup	Classe 3: VSI
15q13.3 (D-CHRNA7 to BP5)	GRCh37: chr15:32019621-32445405 GRCh38: chr15:31727418-32153204	<i>CHRNA7, OTUD7A</i>	Del	PIEV (forte pénétrance)
			Dup	Classe 1: Bénin
16p13.11	GRCh37: chr16:15511711-16292265 GRCh38: chr16:15417854-16198408	<i>NDE1, MYH11</i>	Del	PIEV (faible pénétrance)
			Dup	Classe 3: VSI
16p12.2	GRCh37: chr16:21948445-22430804 GRCh38: chr16:21937124-22419483	<i>EEF2K, POLR3E, CDR2</i>	Del	PIEV (faible pénétrance)
			Dup	Classe 3: VSI

Distal 16p11.2 (BP2-BP3)	GRCh37: chr16:28822635-29046499 GRCh38: chr16:28811314-29035178	<i>SH2B1</i>	Del	PIEV (forte pénétrance) Classe 5 : Pathogène en cas d'obésité	
			Dup	Class 3: VSI	
Proximal 16p11.2 (BP4-BP5)	GRCh37: chr16:29649997-30199852 GRCh38: chr16:29638676-30188531	<i>TBX6, KCTD13, PRRT2</i>	Del	PIEV (forte pénétrance)	
			Dup	PIEV (forte pénétrance)	
17q12	GRCh37: chr17:34815072-36192489 GRCh38: chr17:36458167-37854616	<i>HNF1B</i>	Del	PIEV (faible pénétrance) Classe 5 : Pathogène en cas d'anomalies pancréatiques et/ou rénales	
			Dup	Classe 3: VSI	
Proximal 22q11.2 (DGS/VCFS) (LCR22-A-D ou LCR22-A-B)	LCR22-A-D GRCh37: chr22:18912231-21465672 GRCh38: chr22:18924718-21111383	<i>TBX1</i>	Dup	PIEV (faible pénétrance)	
	LCR22-A-B GRCh37: chr22:18912231-20287208 GRCh38: chr22:18924718-20299685				
Central 22q11.21 (LCR22-B/C-D)	GRCh37: chr22:20731986-21465672 GRCh38: chr22:20377696-21111383	<i>CRKL, SCARF2, SNAP29</i>	Del	PIEV (faible pénétrance)	
			Dup	Classe 3: VSI	
Distal 22q11.21 Type I: LCR22-C/D-E/F Type II: LCR22-E-F Type III: LCR22-D/E/F-H	Type I GRCh37: chr22:21090000-23650000 GRCh38: chr22:20735712-23307813	<i>BCR, TOP3B, MAPK1</i>	Del type I	PIEV (faible pénétrance)	
	Type II GRCh37: chr22:23119414-23649111 GRCh38: chr22:22776924-23306924		Del type II	Classe 3: VSI	
	Type III GRCh37: chr22:21917117- 24994433 GRCh38: chr22:21562828- 24598466		Del type III	PIEV (faible pénétrance)	
			Dup	Classe 3: VSI	
Xp22.3	GRCh37: chrX:6455812-8124954 GRCh38: chrX:6537771-8156913	<i>STS,VCX3</i>	Del	♂: classe 3: VSI	♀: classe 2: proba bénin
			Dup	♂: classe 2: proba bénin	♀: classe 1: Bénin