

Nanismes léthaux platyspondyliques

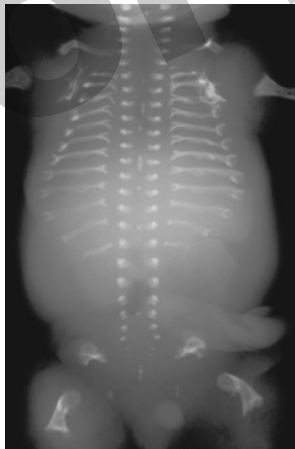
Résultats des NGS ciblés et exomes

Nanismes léthaux platyspondyliques

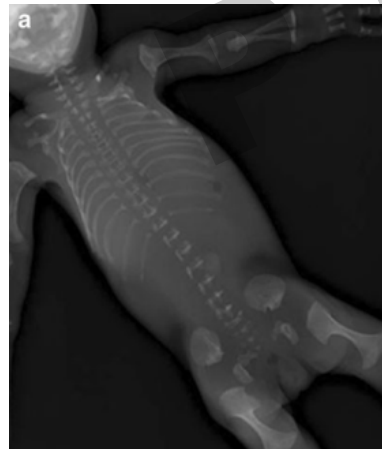
Dysplasies spondylo-dysplastiques :

- Nanisme thanatophore (type I et II : AD, *FGRF3*)
- Achondrogénèses (type 1A: AR, *TRIP11*, type 1B : AR, *DTDST*, type 2 : de novo, *COL2A1*)
- Dysplasie métatropique (AD, *TRPV4*)
- Dysplasie de Schneckenbecken (AR, *SLC35D1*)
- Dysplasie spondylométaphysaire de type Sedaghatian (AR, *SBDS*, *GPX4*)
- Fibrochondrogenèse (AR, *COL11A1*)
- Opsismodysplasie (AR, *INPPL1*)

TRIP11



TRPV4



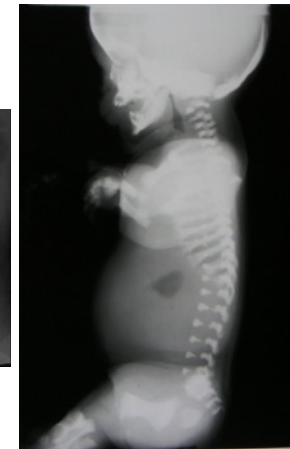
SLC35D1



SBDS, GPX4



COL11A1



Cohorte

24 patients entre 2015 et 2018 :
Platyspondylie sévère

6 patients en MOCome

3 diagnostics

3 négatifs dont 1 VSI

SOFFOET 25/05/2018
P MARZIN

Cohorte

24 patients entre 2015 et 2018 :
Platyspondylie sévère

6 patients en MOCome

3 diagnostics

3 négatifs dont 1 VSI

SOFFOET 25/05/2018
P MARZIN

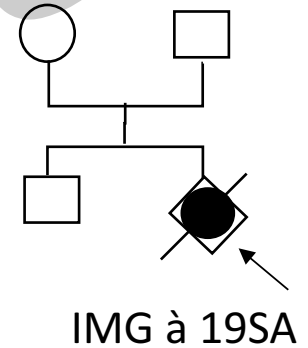
Résultats du panel MOCome (1)

17SA :

- Os longs courts < 5^e P
- Platyspondylie
- Atteinte métaphysaire
- Ailes iliaques : éperon surnuméraire
- Etranglement thoracique

Foetopathologie :

- Faciès plat
- Micromélie
- Os longs courts et trapus
- Métaphyses larges
- Platyspondylie
- Sacrum avec 3 vertèbres fusionnées
- Absence de point pubien
- Ailes iliaques petites et carrées



Pr Attié-Bitach

MOCome :

Variant pathogène c.3816+2insT dans l'intron 50 du gène **COL11A1**
à l'état hétérozygote, *de novo*

Syndrome de Marshall

Résultats du panel MOCome (1)

Foetopathologie :

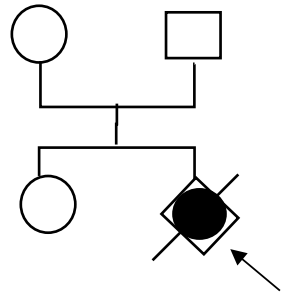
- Faciès plat
- Micromélie
- Os longs courts et trapus
- Métaphyses larges
- Platyspondylie
- Sacrum avec 3 vertèbres fusionnés
- Absence de point pubien
- Ailes iliaques petites et carrées

MOCome :

Variant pathogène c.3816+2insT dans l'intron 50 du gène **COL11A1**
à l'état hétérozygote, *de novo*

Syndrome de Marshall

Résultats du panel MOCome (2)



IMG à 24SA+4

Echographie T1 :

- Brièveté et incurvation des os longs
- Aspect trapu des extrémités

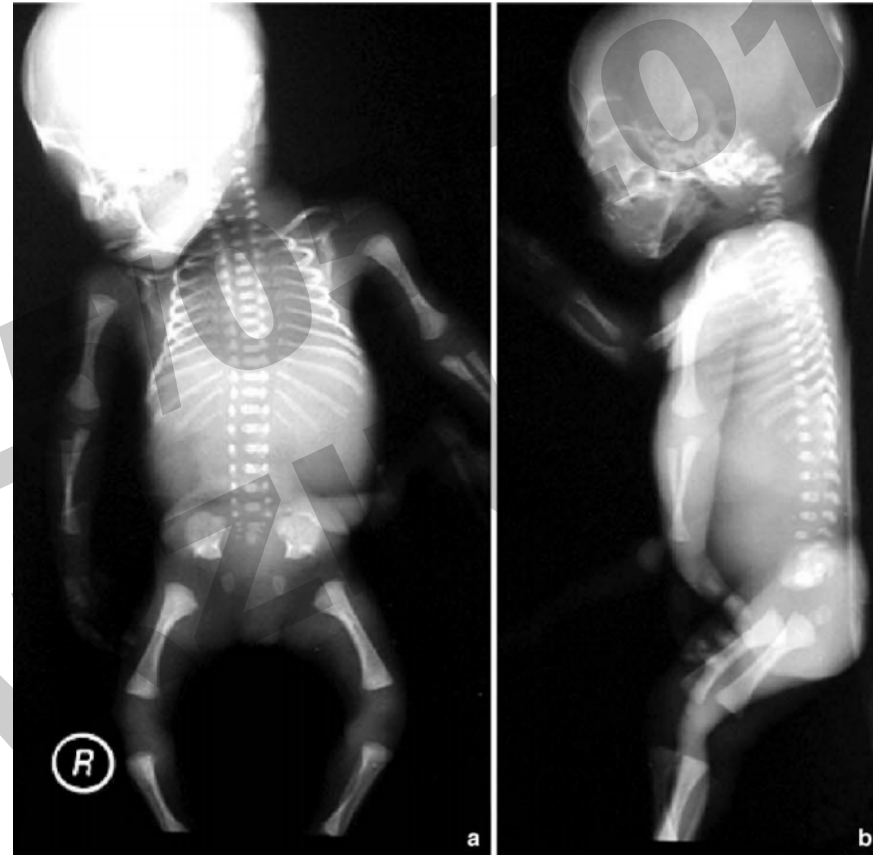
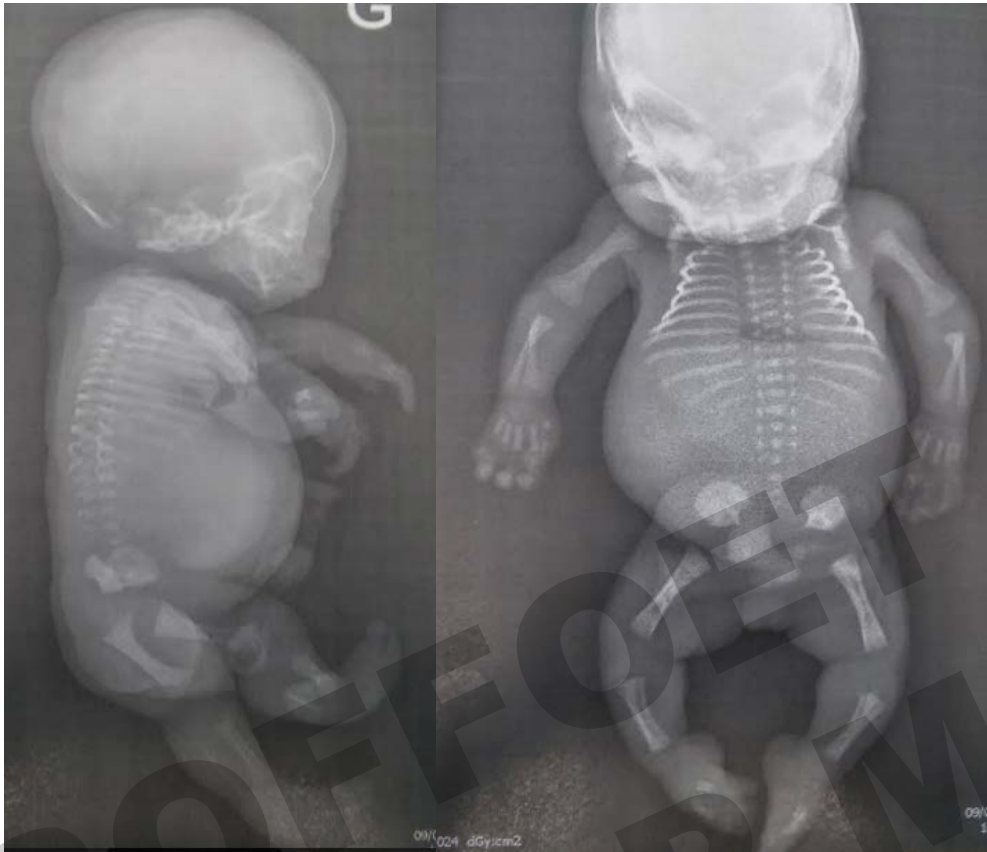
Dr Ranjatoelina



MOCome :

Variant pathogène **c.3062_3079dup (p.Pro1021_Gly1026dup)** dans l'exon 44 du gène **COL2A1** à l'état hétérozygote, *de novo*

Résultats du panel MOCome (2)



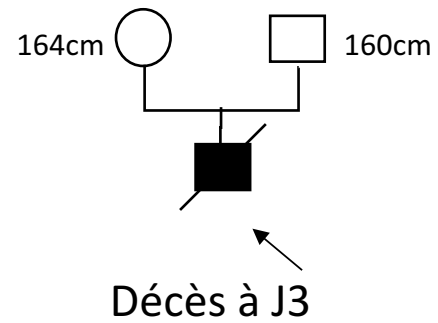
Castori et al., 2006

MOCome :

Variant pathogène **c.3062_3079dup** (p.Pro1021_Gly1026dup) dans l'exon 44 du gène *COL2A1* à l'état hétérozygote, *de novo*

Hypochondrogénèse

Résultats du panel MOCome (3)



Anténatal :

- Hydramnios
- Hydrocéphalie
- Dysplasie osseuse

Décès à J3 d'une détresse respiratoire



Dr Nassereddine

MOCome :

Variant pathogène c.306C>G, p.(Tyr102*) dans l'exon 44 du gène *INPPL1* à l'état homozygote

Résultats du panel MOCome (3)



Fradet et al, 2017

MOCome :

Variant pathogène c.306C>G, p.(Tyr102*) dans l'exon 44 du gène *INPPL1* à l'état homozygote

Opsismodysplasie

Cas négatifs en MOCome

Corticales épaisses, ailes
ilaiques particulieres
Hydrocéphalie,
hypoplasie du cervelet
Microencephalie
hétérotopie
Fémur <3eP
Micromélie à prédo
rhyzomlique
Thorax étroit
Hypoplasie malaire
Cou court
Langue protruse
Long cils
Penis courts
Brachymesophalangie
Talons en piolet
CIV
1 suspicion de
fibrochondrogense

Cohorte

24 patients entre 2015 et 2018 :
Platyspondylie sévère

6 patients en MOCome

3 diagnostics

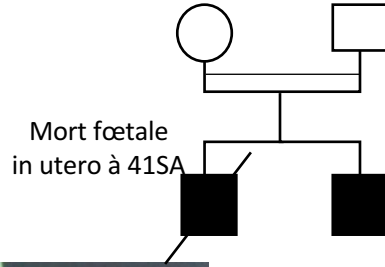
3 négatifs dont 1 VSI

20 patients en exome issus de 15 familles

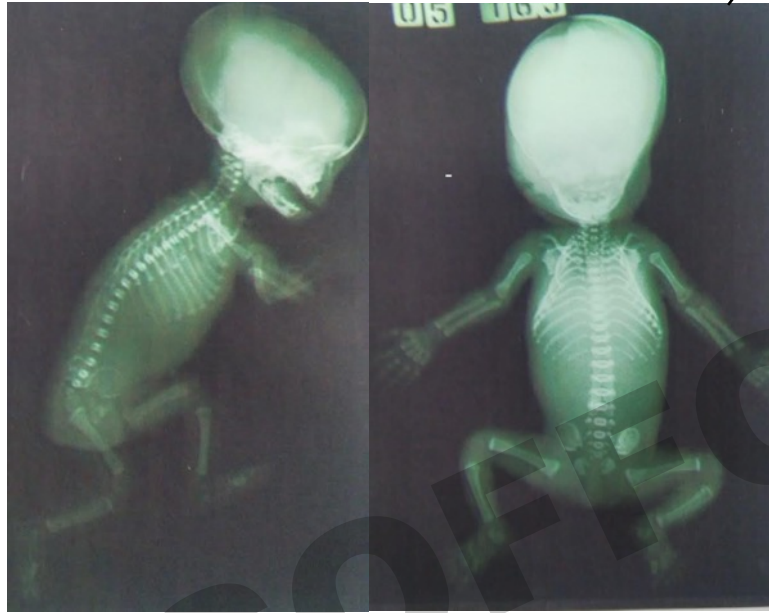
- 9 patients en singleton
- 1 trio
- 5 fratries de 2

Diagnostic en exome (1)

- RCIU
- Artère ombilicale unique
- Coarctation aortique
- Dysplasie osseuse



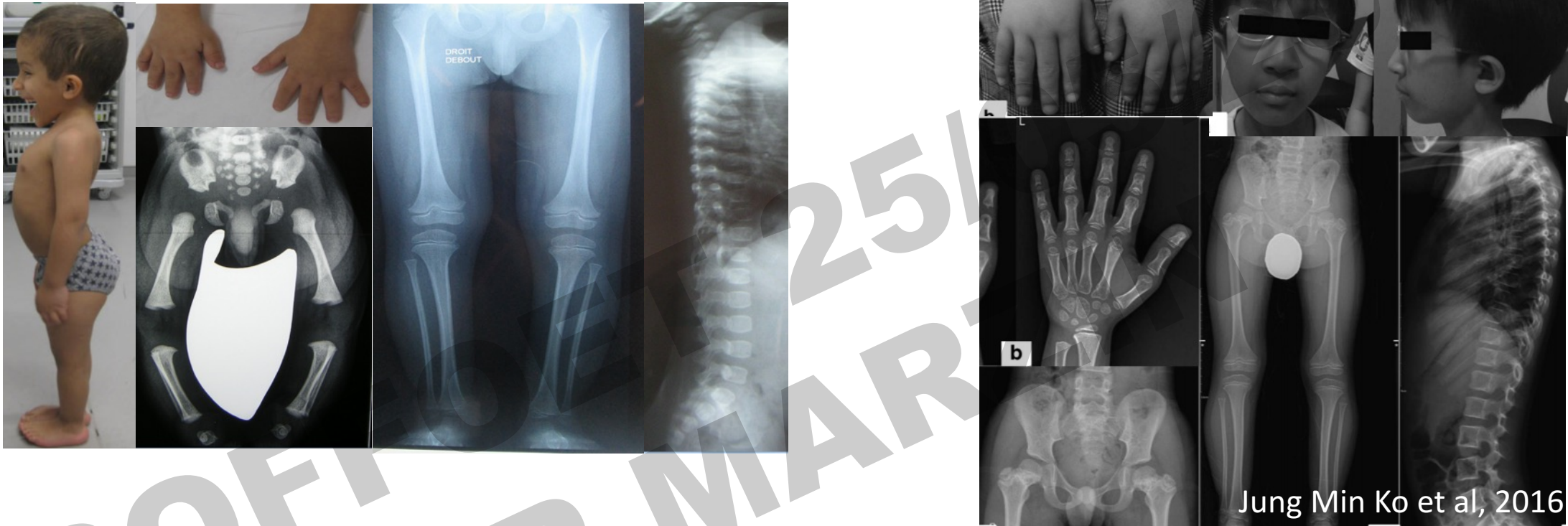
- Difficultés alimentaires
- Retard des acquisitions
- Cryptorchidie bilatérale
- Sténose sous-glottique
- Hypothyroïdie congénitale
- Macrocéphalie



Exome :

Variant pathogène c.707_708del, p.(Ser236Phefs*14) dans l'exon 7 du gène **POC1A** à l'état homozygote

Diagnostic en exome (1)

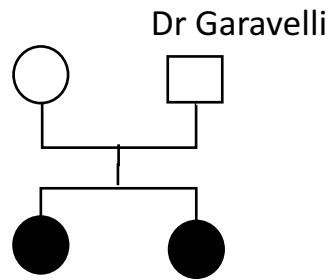


Exome :

Variant pathogène c.707_708del, p.(Ser236Phefs*14) dans l'exon 7
du gène *POC1A* à l'état homozygote

Syndrome SOFT

Diagnostics en exome (2)



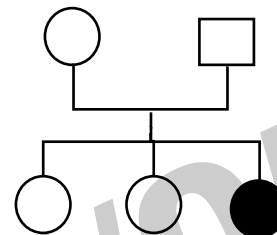
PN: 2,6kg
TN :47cm
PC : 33 cm

- Brachymétacarpie
- Platyspondylie sévère

INPPL1 :

- **Intron 24** : c.2738+1 G>A, héritée de la mère
- **Exon 12** : c.1497G>A, p.Pro499Pro, héritée du père
=> Anomalie d'épissage

Dr Bertola



Naissance à 37SA :

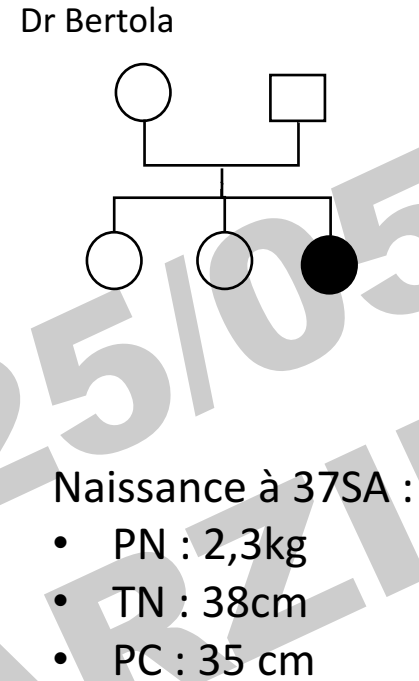
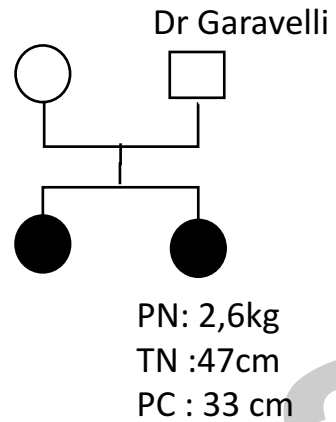
- PN : 2,3kg
- TN : 38cm
- PC : 35 cm



INPPL1 :

- **Exon 18** : c.2122G>A, p.Gly708Ser héritée de la mère
- **Exon 1** : c.94-121del, p.Glu32Metfs*77 héritée du père

Diagnostics en exome (2)



- Brachymétacarpie
- Platyspondylie sévère

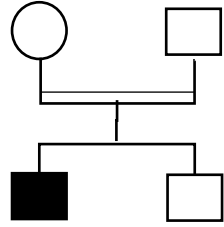


Pr Cormier-Daire

Opsismodysplasie

Diagnostics en exome (3)

Dr Hkayseri



- Oligodontie
- Gencives hyperplasiques



Exome :

Variant pathogène c.2255G>A, p.Arg752His dans l'exon 17
du gène **DDR2** à l'état homozygote

Diagnostics en exome (3)



Al-Kindi et al
2014

Exome :

Variant pathogène c.2255G>A, p.Arg752His dans l'exon 17
du gène **DDR2** à l'état homozygote

**Dysplasie spondylo-méta-epiphysaire avec
membres courts et calcifications (SMED-DL)**

Diagnostics en exome (4)

- Consanguin
- RCIU
- Pieds en talus varus bilatéraux
- Croissance sur -4DS, PC normal
- Retard psychomoteur, crises convulsives
- IRM cérébrale :
 - Atteinte substance blanche antérieure
 - Anomalies des noyaux gris centraux



Dr Cordier

Exome :

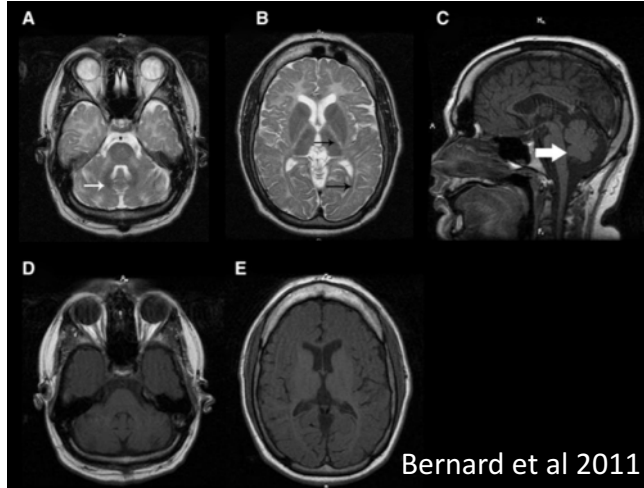
Variant c.2510G>A, p.Ser837Asn dans l'exon 17 du gène **POLR3A** à l'état homozygote

- Absent des bases de données
- Pathogène pour 3 logiciels de prédiction sur 4

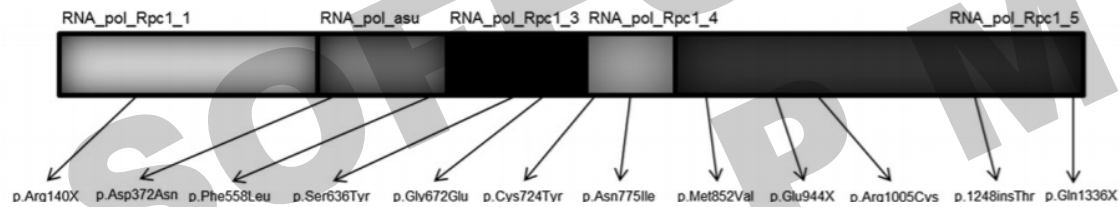
Diagnostics en exome (4)

Syndrome 4H

(hypomyelination, hypodontia, hypogonadotropic hypogonadism)



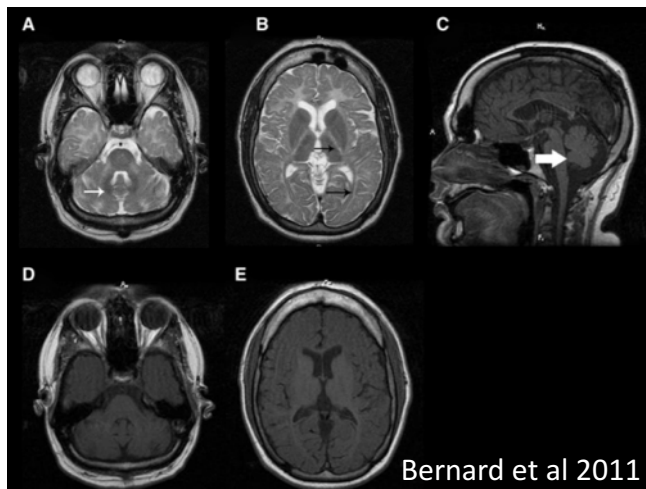
Variants récessifs de *POLR3A*



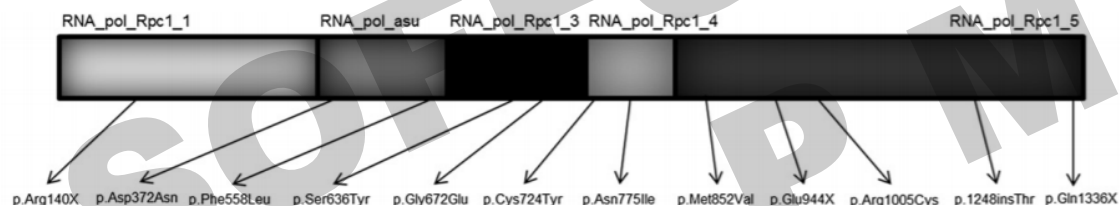
Diagnostics en exome (4)

Syndrome 4H

(hypomyelination, hypodontia, hypogonadotropic hypogonadism)

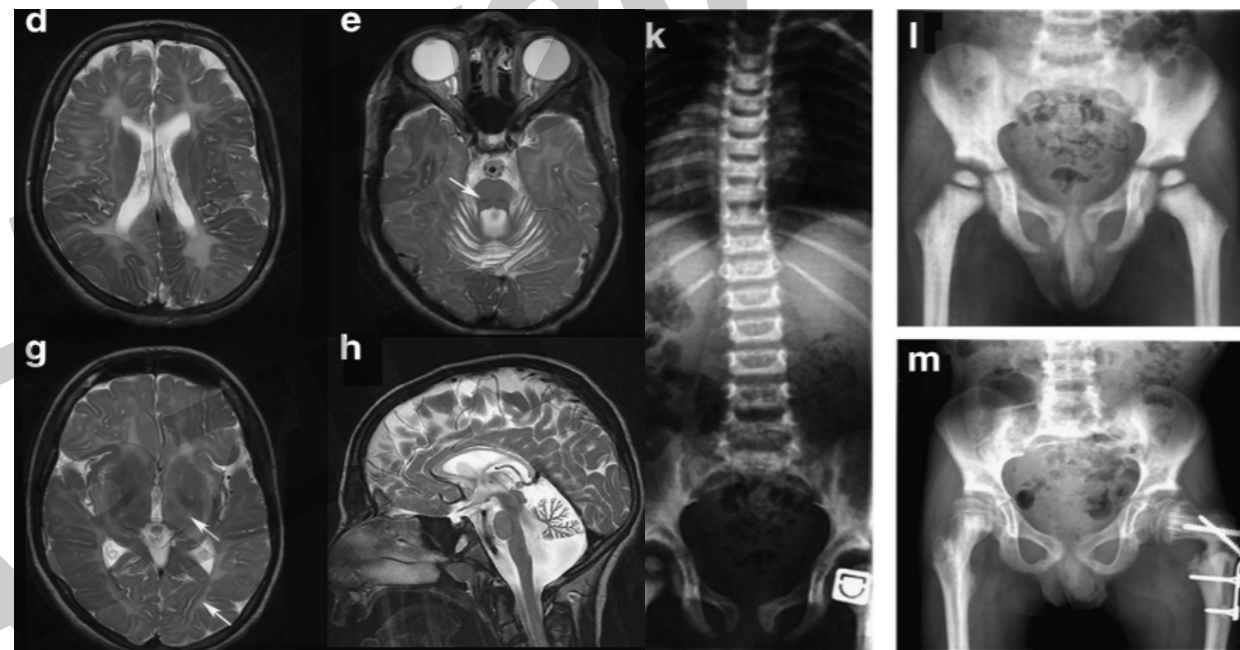


Variants récessifs de *POLR3A*



Syndrome CHES

(cerebellar hypoplasia with endosteal sclerosis)



Ghoumid et al, 2017

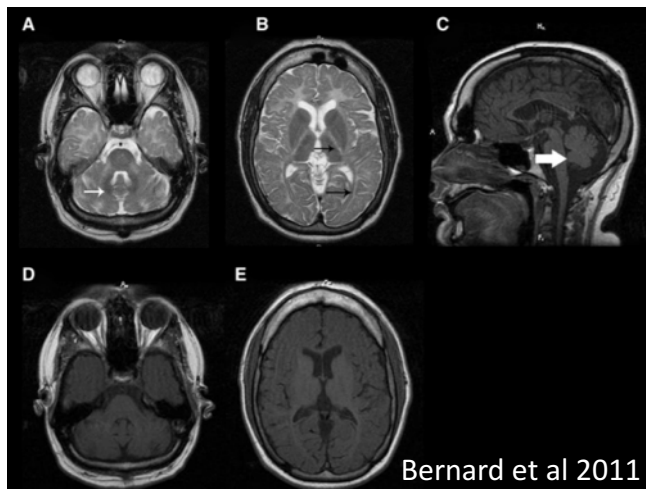
Variants hétérozygotes composites de *POLR3A* :

- c.1568T>A, p.(Val523Glu)
- c.2774C>A, p.(Pro925Gln)

Diagnostique en exome (4)

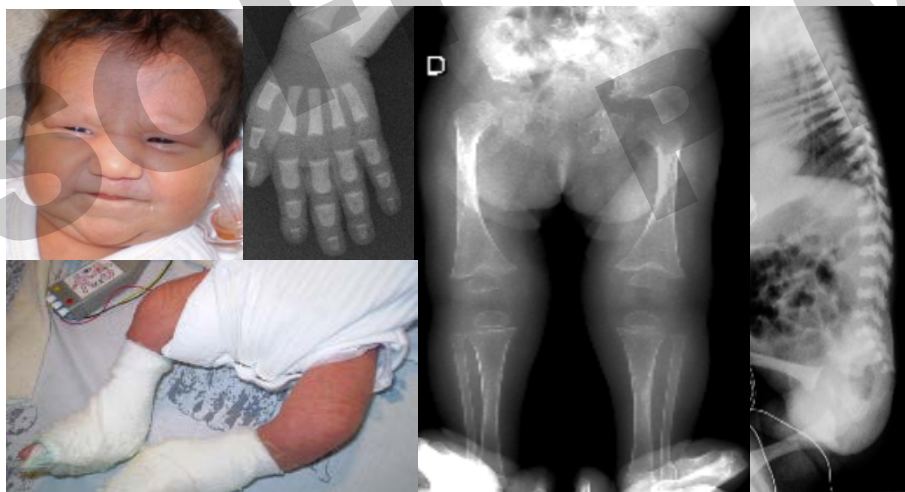
Syndrome 4H

(hypomyélination, hypodontia, hypogonadotrope hypogonadisme)



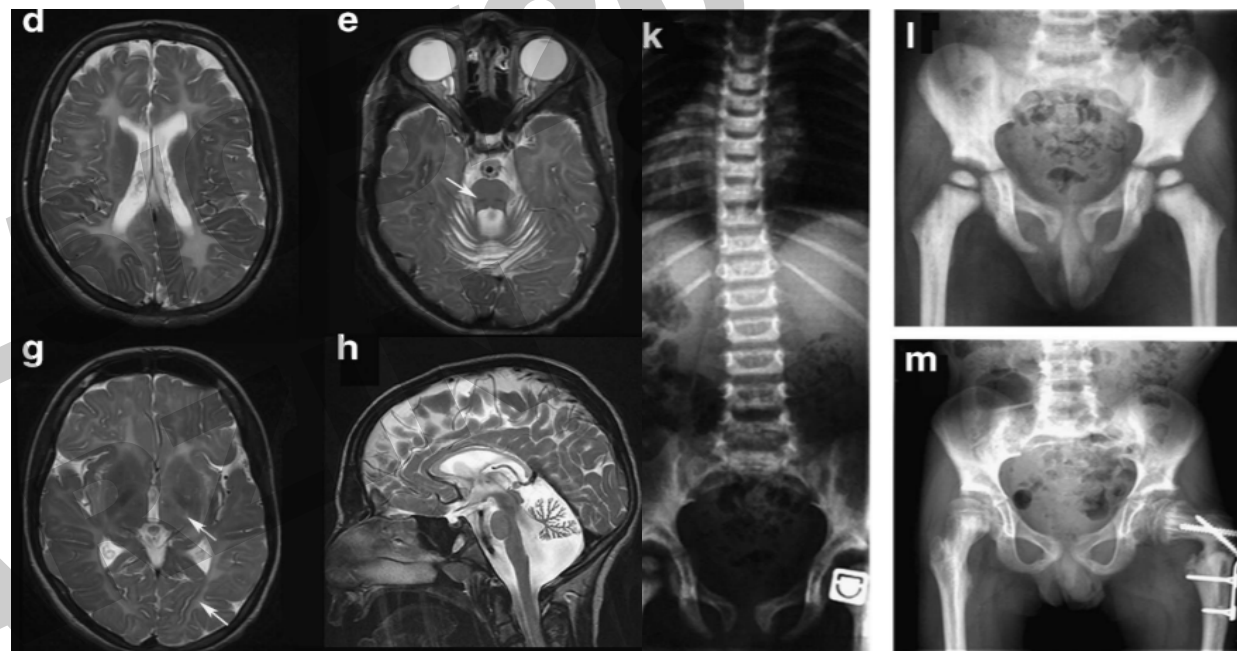
Tewari et al, 2018

Variants récessifs de *POLR3A*



Syndrome CHES

(cerebelle hypoplasie avec sclérose endostéale)

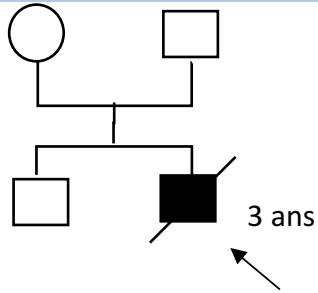


Ghoumid et al, 2017

Variants hétérozygotes composites de *POLR3A* :

- c.1568T>A, p.(Val523Glu)
- c.2774C>A, p.(Pro925Gln)

Gènes candidats en exome (1)



38 SA : PN 3,200 kg – TN 44,5 cm – PCN 36 cm

- Décalage des acquisitions motrices
- Cyphose – hyperlordose lombo-sacrée
- Poids : -3DS, Taille : -4,5 DS, PC :-2DS
- Cytolyse hépatique isolée
- Décès à 3 ans : défaillance respiratoire chronique progressive



Pr Sznajer

Exome : Gène *CEP290*

Variants à l'état hétérozygote composite:

- Exon 39 : c.4813G>T, p.(Asp1605Tyr), Fq = 0,0017%, pathogène par tous les logiciels de prédiction
- Exon 6 : c.407dupA, p.(Glu137Glyfs*9), absent des bases de données

Gènes candidats en exome (1)

CEP290

Impliqué dans les ciliopathies :

- Syndrome de bardet-Biedl
- Syndrome de Joubert
- Amaurose congénitale de Leber
- Syndrome de Meckel
- Syndrome de Senior-Loken

Génotype : 112 mutations décrites :

- 89 mutations tronquantes
- 20 mutations d'épissage
- 3 faux sens :
 - 2 situées dans le codon stop
 - p.Trp7Cys



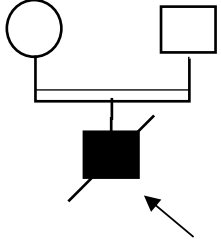
Pr Sznajer

Exome : Gène *CEP290*

Variants à l'état hétérozygote composite:

- Exon 39 : c.4813G>T, p.(Asp1605Tyr), Fq = 0,0017%, pathogène par tous les logiciels de prédiction
- Exon 6 : c.407dupA, p.(Glu137Glyfs*9), absent des bases de données

Gènes candidats en exome (2)



20 SA et 2 j :

- Dilatation bilatérale des ventricules
- Os longs courts
- Pieds et mains bots
- Thorax étroit
- Retard de maturation osseuse majeur
- Platyspondylie sévère



Pr Melki

•41+4:

- PN 1kg800 – TN 37 cm – PC 34,5 cm – Apgar 3/3/2
- Décède à 1h de vie d'une détresse respiratoire

Exome :

Variant c.427C>T, p.Arg143* dans l'exon 5 du gène **GOSR1** à l'état homozygote

Fréquence : 0.00182 %

Gènes candidats en exome (2)

GOSR1

Protéine SNARE golgienne

- Transport entre le réticulum endoplasmique et le Golgi
- Transport au endosome

Rosenbaum et al., 2014



Pr Melki

Exome :

Variant c.427C>T, p.Arg143* dans l'exon 5 du gène *GOSR1* à l'état homozygote

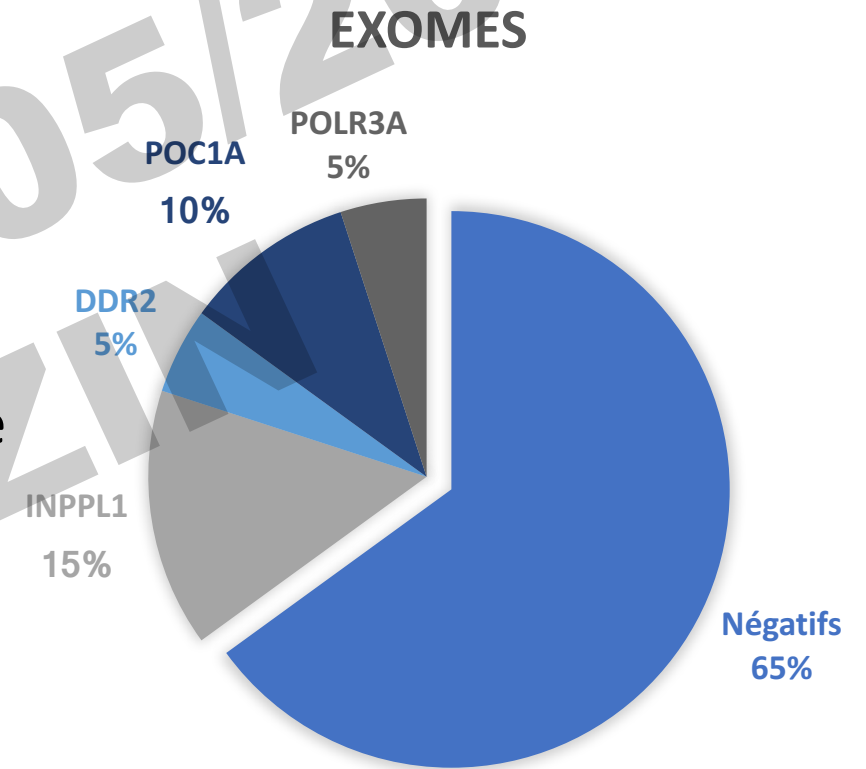
Fréquence : 0.00182 %

Bilan

- **MOCome :**
 - 3 diagnostics sur 6 patients soit 50%

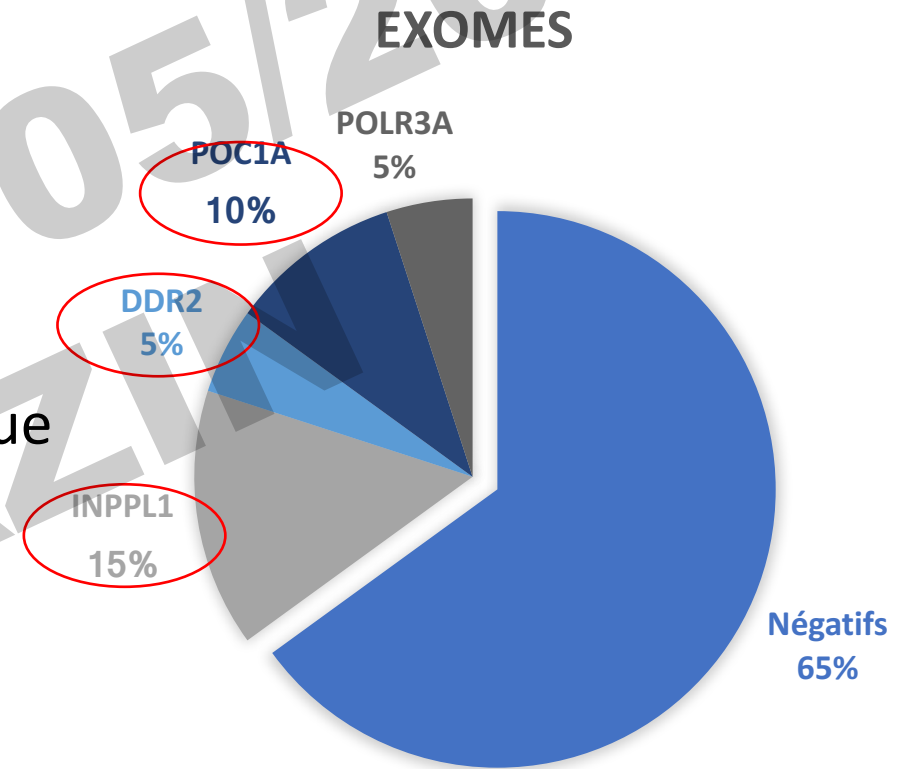
- **Exome :**

- 7 diagnostics :
 - 3 gènes connus avec phénotype concordant
 - 1 gène connu dans un phénotype neurologique
- 13 patients sans diagnostic
 - 7 patients passés seuls
 - 3 fratries



Bilan

- **MOCome :**
 - 3 diagnostics sur 6 patients soit 50%
- **Exome :**
 - 7 diagnostics :
 - 3 gènes connus avec phénotype concordant
 - 1 gène connu dans un phénotype neurologique
 - 13 patients sans diagnostic
 - 7 patients passés seuls
 - 3 fratries



Indication du MOCome en cas de nanisme platyspondylique

Bilan

- **MOCome :**

- 3 diagnostics sur 6 patients soit 50%

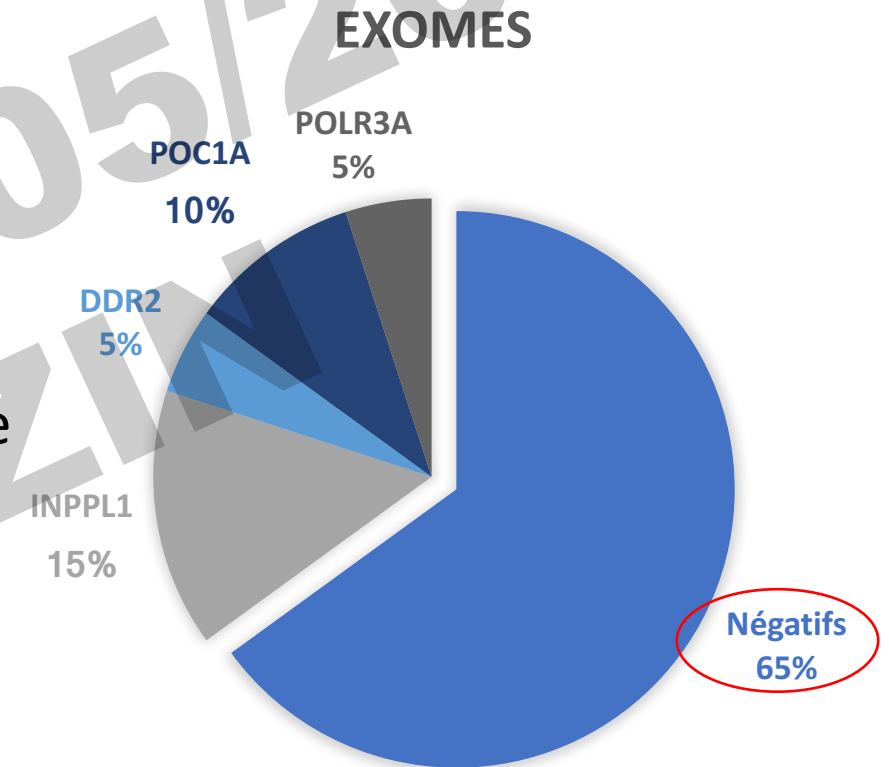
- **Exome :**

- 7 diagnostics :
 - 3 gènes connus avec phénotype concordant
 - 1 gène connu dans un phénotype neurologique
- 13 patients sans diagnostic
 - 7 patients passés seuls
 - 3 fratries

- Variabilité phénotypique importante

=> regroupement phénotypique difficile

- Nécessité de passer les patients en trio en exome



Remerciements

Cliniciens

Pr Attié-Bitach
Pr Sznajer
Pr Melki
Dr Bessiere
Dr Ranjatoelina
Dr Nassereddine
Dr Garavelli
Dr Bertola
Dr Hkayseri
Dr Cordier

Laboratoire de génétique moléculaire

Pr Bonnefont
Dr Monnot
Dr Rondeau

CR MOC

Pr Cormier-Daire
Dr Baujat
Dr Michot

INSERM UMR 1163

Pr Cormier-Daire
Céline Huber-Lequesne
Johanne Dubail
Alessandra Guasto



Les patients et leurs familles