

## Détection d'anomalies chromosomiques (CNV) en mosaïque par séquençage d'exome dans l'hypomélanose d'Ito.

Sorlin A <sup>1,2</sup>, Tisserant E <sup>1,2</sup>, Thevenon J <sup>1,2,3</sup>, Duffourd Y <sup>1,2</sup>, Kuentz P <sup>1,2,4</sup>, Carmignac V <sup>1,2</sup>, Hadj Rabia S <sup>11</sup>, Cormier-Daire V <sup>5</sup>, Michot C <sup>5</sup>, Malan V <sup>6</sup>, Beaujard MP <sup>6</sup>, Morice-Picard F <sup>7</sup>, Naudion S <sup>7</sup>, Rooryck-Thambo C <sup>8</sup>, Vincent-Delorme C <sup>9</sup>, Smol T <sup>10</sup>, Boudry-Labis E <sup>10</sup>, Phan A <sup>12</sup>, Cordier M-P <sup>13</sup>, Till M <sup>13</sup>, Sanlaville D <sup>13</sup>, St-Onge J <sup>1,2,14</sup>, Mosca Boidron A-L <sup>1,2,16</sup>, Olaso R <sup>18</sup>, Boland A <sup>18</sup>, Deleuze JF <sup>18</sup>, Thauvin-Robinet C <sup>1,2,3</sup>, Keren B <sup>19</sup>, Faivre L <sup>1,2,3</sup>, Rivière J-B <sup>1,2,14,15</sup>, Callier P <sup>1,2,16</sup>, Vabres P <sup>1,2,17</sup>.

- 1 Fédération Hospitalo-Universitaire Médecine Translationnelle et Anomalies du Développement, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France.
- 2 INSERM 1231, Génétique des Anomalies du Développement, Université Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France.
- 3 Service de Pédiatrie 1 et de Génétique Médicale, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France
- 4 Génétique Biologique Histologie, CHRU de Besançon, Besançon, France.
- 5 AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, Genetics Département, Centre of Reference for Skeletal Dysplasia, INSERM UMR 1163, Institut Imagine, University Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, Paris, France.
- 6 Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, France
- 7 Service de génétique médicale, CHU de Bordeaux-GH Pellegrin, Bordeaux, France
- 8 Laboratoire de génétique moléculaire, CHU de Bordeaux-GH Pellegrin, Bordeaux, France
- 9 Service de génétique clinique, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, Lille France
- 10 Laboratoire de Génétique médicale, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, Lille France
- 11 Service de dermatologie, Hôpital Universitaire Necker-Enfants Malades, Paris, France
- 12 Pediatric Dermatology Department, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, , Lyon F-69000, France.
- 13 Service de génétique, GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- 14 Child Health and Human Development Program, Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, Quebec, Canada
- 15 Department of Human Genetics, Faculty of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada
- 16 Laboratoire de génétique moléculaire et de Cytogénétique, Plateau Technique de Biologie, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France.
- 17 Service de Dermatologie, CHU Dijon Bourgogne, Dijon, France.
- 18 Centre National de Recherche en Génomique Humaine, Évry, France
- 19 Département de Génétique et Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Paris 75651

**Introduction.** L'hypomélanose d'Ito (HI) est un trouble pigmentaire cutané évocateur de mosaïcisme. Le séquençage d'exome (WES) permet de détecter des mutations ponctuelles post-zygotiques (mSNV), mais la détection d'anomalies chromosomiques en mosaïque (mCNV) repose habituellement sur la CGH-array ou le caryotype. Nous avons développé une stratégie utilisant les données de WES en trio (peau + sang des parents) permettant la détection des mCNV par deux méthodes complémentaires (détection de variations de profondeur de séquençage et étude des polymorphisme fréquents).

**Matériel et Méthodes.** Nous avons analysé par WES 57 patients porteurs d'anomalies du développement avec diverses atteintes cutanées en mosaïque, dont 19 patients avec une hypomélanose d'Ito. Tous ces patients avaient déjà eu des caryotypes sur sang ou sur fibroblastes cutanés, ou une CGH-array, qui étaient demeurés négatifs. Nous avons comparé l'ADN de peau atteinte des patient à l'ADN sanguin de leurs parents, en utilisant l'algorithmeXHMM pour la détection des CNV et mCNV, ainsi qu'une approche *ad hoc* fondée sur l'analyse des SNP exoniques.

**Résultats.** Nous avons détecté des mCNV chez 6 patients (11,5% de la cohorte), parmi les 19 patients avec une hypomélanose d'Ito (32%). Trois avaient une trisomie du chromosome 7, 12 ou 15, avec un taux de mosaïcisme de 46%, 22% et 14%, respectivement. Trois étaient porteurs de mCNV de plus petite taille (gains de 34Mb en 3q26.1-q29 et de 20Mb en 6p22.3-p25, délétion de 18Mb en 13q12.11-q13.3). Tous les mCNV détectés par WES ont néanmoins été confirmés en ACPA, SNP-array et/ou FISH sur une biopsie de peau fraîche. Dans les 3 cas de trisomie en mosaïque, l'étude des SNP exoniques (transmission parentale et *b allele frequency*) a permis de déterminer l'origine parentale du chromosome surnuméraire et le mécanisme sous-jacent (non disjonction en méiose I, en méiose II ou en mitose).

**Discussion.** Nous avons confirmé par une méthode originale et sensible la fréquence des remaniements chromosomiques en mosaïque associés à l'hypomélanose d'Ito. Notre méthode de recherche de mCNV ne nécessite qu'une biopsie de peau non cultivée, ce qui permet d'éviter l'élimination éventuelle du clone muté en cas de désavantage sélectif. Le WES à visée diagnostique dans les anomalies du développement en mosaïque permet ainsi non seulement la détection des SNV et mSNV, mais aussi des CNV et mCNV en un seul temps, améliorant significativement le rendement diagnostique. Cette approche a permis d'améliorer notre rendement diagnostique de 32%. Toutefois, le rôle pathogène des mCNV et le mécanisme des troubles pigmentaires demeurent inconnus.