

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET DE SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2020

N° : 276

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention GENETIQUE MEDICALE

PAR

GOURONC Aurélie, Nathalie, Isabelle
Née le 2 février 1993 à Pessac (33)

**Mécanismes rares autour du mode de transmission autosomique récessif :
exemples des ciliopathies**

Président de thèse : Hélène DOLLFUS, Professeur

Directeur de thèse : Jean MULLER, Maître de Conférence des Universités

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET DE SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2020

N° : 276

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention GENETIQUE MEDICALE

PAR

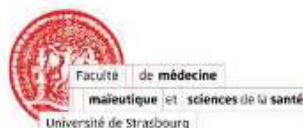
GOURONC Aurélie, Nathalie, Isabelle

Née le 2 février 1993 à Pessac (33)

**Mécanismes rares autour du mode de transmission autosomique récessif :
exemples des ciliopathies**

Président de thèse : Hélène DOLLFUS, Professeur

Directeur de thèse : Jean MULLER, Maître de Conférence des Universités



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	C S*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0151	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Selamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0152	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP0 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoit P0073	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0075	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0096	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mbxte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Fehat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric P0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédo-psychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

RP0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
-------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Anaud MO001		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina MO003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hauteplaine • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine MO109		• Pôle d'imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle MO117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie MO008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille MO091		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier MO092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline MO125		• Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël MO113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto MO118		• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héliène MO124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn MO012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe MO014		• Pôle d'imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas MO016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim MO017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier MO019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Vera MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hauteplaine	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal MO021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina MO024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey MO034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis MO025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack MO027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric MO032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien MO126		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura MO119		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice MO033		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François MO035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe MO039		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0053		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schillingheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Aina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0054		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0055		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aina M0056		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0063		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit or à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétiq) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétiq) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschlager - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HU) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- *Hôpital de l'Esau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure
au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans
l'exercice de
la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un
salaire audessus
de mon travail.
Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.
Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.
Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes
promesses. Que je
sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

REMERCIEMENTS

Je remercie Madame le Professeur Hélène DOLLFUS d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse. Depuis le début de mon internat à Strasbourg, vous avez soutenu et encouragé mon parcours hospitalier et scientifique ce dont je vous suis extrêmement reconnaissante.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à mon directeur de thèse, le Docteur Jean MULLER, pour m'avoir confié ce sujet de thèse. Tes connaissances, tes précieux conseils et ta disponibilité ont su me guider dans ce travail. Ta confiance en moi et ta patience m'ont touchée.

Je remercie le Docteur Sophie SCHEIDECKER, assesseur, pour m'avoir initié aux complexités de la cytogénétique en tout simplicité. Merci pour tout le temps que tu as su accorder à ma formation et pour tous les bons moments passés en dehors de l'hôpital.

Je remercie le Docteur Amélie PITON, assesseur, d'avoir accepté d'intégrer mon jury. Merci de me faire cet honneur.

J'adresse tous mes remerciements :

Au Docteur Elise SCHAEFER pour avoir accompagné mes premiers pas dans la génétique. Merci pour ta bienveillance et tes riches enseignements,

Au docteur Audrey SCHALK, ton enthousiasme, ton envie d'enseigner et tes précieux conseils sont autant de qualités qui te caractérisent. Merci de me compter parmi tes amis,

A Mélanie pour ta vision du monde,

A mes co-internes pour avoir partagé tous ces bons moments autant sur le plan professionnel que personnel. Benjamin, mon début d'internat n'aurait pas pu mieux commencer sans notre duo. Sarah, ton dynamisme et ta persévérance sont un exemple pour moi. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ton incroyable parcours. Mathis, merci pour toutes ces discussions animées et ces nombreux fous rires. Merci pour ta présence et ton soutien. A Alexia, Aurore, Camille, Laurent, Manon, Morgane, Natalia pour tous ces moments de partage,

A l'ensemble des personnels médicaux et paramédicaux que j'ai rencontré tout au long de mon parcours. Merci de m'avoir accueillie et intégrée au sein de vos différentes équipes et d'avoir partagé avec moi votre savoir-faire. Aux équipes du service de génétique médicale, des laboratoires de diagnostic génétique regroupant les unités de cytogénétique, de génétique moléculaire et du diagnostic préimplantatoire et du service de génétique oncologique. Je ne peux tous vous citer individuellement mais le cœur y est,

A l'ensemble du service de génétique médicale du CHU de Bordeaux. Merci pour ces quelques mois riches en émotions. Ce fût intense et formateur avec de belles rencontres à la clé,

A ma famille qui m'a toujours encouragée et soutenue dans ce parcours. Merci pour votre amour.

A Françoise, Alain, Aurore, Nathan et Luna. Les moments passés dans votre famille sont des souvenirs que je chéris. Merci pour ces instants de partage, d'évasion et de bonheur, tout simplement.

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	22
I. Introduction.....	22
A. Les cils.....	23
1. Les cils mobiles.....	25
2. Le cil primaire.....	25
B. Les ciliopathies.....	27
1. Le syndrome de Bardet-Biedl ou BBS.....	29
2. Le syndrome d'Alström ou AS.....	36
C. Les disomies uniparentales.....	40
1. Définition.....	40
2. Mécanismes de formation des UPD.....	42
3. Outils de détection des UPD.....	47
4. Fréquence des UPD.....	50
5. Implication des disomies uniparentales en pathologie.....	51
D. Variant de survenue <i>de novo</i>	52
1. Définition et estimation de la fréquence des variants <i>de novo</i>	52
2. Facteurs influençant le taux d'incidence des variants <i>de novo</i>	53
3. Implication des variants <i>de novo</i> en pathologie.....	54
II. Objectifs.....	56
III. Matériels et méthodes.....	57
A. Description de la cohorte.....	57
B. Stratégie diagnostique.....	58
C. Séquençage par la méthode Sanger.....	59
D. Séquençage haut débit.....	59
E. Analyse des microsatellites.....	60
F. SNP array.....	60
G. Analyse par l'outil PLINK.....	61
H. Estimation de l'âge de l'ancêtre commun le plus récent.....	61
I. Alignement des séquences pour le gène <i>ARL6/BBS3</i>	61
IV. Résultats.....	62
A. Description moléculaire de la cohorte.....	62
1. Syndrome d'Alström.....	62
2. Syndrome de Bardet-Biedl.....	63

3. Les autres ciliopathies et leurs diagnostics différentiels :.....	67
B. Evènements génétiques rares :.....	68
1. Disomie uniparentale :	68
2. Variant <i>de novo</i> :	75
3. Un effet fondateur dans le gène <i>ARL6/BBS3</i> :.....	82
V. Discussion.....	92
VI. Conclusion	100
ANNEXES.....	102
BIBLIOGRAPHIE.....	122

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Représentation schématique du cycle du centrosome au cours du cycle cellulaire d'après (5).	24
Figure 2 : Représentation schématique du cil primaire d'après (6).....	26
Figure 3 : Représentation schématique des différentes atteintes d'organes dans les ciliopathies d'après (8).....	28
Figure 4 : Description des différentes atteintes d'organes dans les principales ciliopathies (UMRS_U1112).....	29
Figure 5 : Description normale d'une méiose féminine selon (42). Une seule paire chromosomique est représentée en rouge et rose. MI : méiose I, MII : méiose II, PB : polar body (globule polaire). ...	41
Figure 6 : Schéma décrivant une non-disjonction des chromosomes en méiose II en l'absence de recombinaison résultant en une isodisomie maternelle complète après un phénomène de « rescue » (42).	43
Figure 7 : Schéma décrivant une non-disjonction des chromosomes en méiose I en l'absence de recombinaison résultant en une hétérodisomie maternelle complète après un phénomène de « rescue » (42).	44
Figure 8 : Illustration du phénomène de complémentation conduisant à une hétérodisomie complète : en l'absence de recombinaison, une non-disjonction des chromosomes en méiose I peut être corrigée par fécondation d'un gamète nullisomique (a) ou disomique (b) (42).	45
Figure 9 : Illustration d'erreurs de méiose I (a) ou de méiose II (b) associées à un mécanisme de « rescue » et en présence d'une recombinaison aboutissant à une isodisomie/hétérodisomie partielle (42).	46
Figure 10 : Illustration d'erreurs mitotiques résultant en une trisomie (a) ou une monosomie (b) pouvant être corrigées par une seconde erreur mitotique. (a) mécanisme de « rescue » de trisomie lors d'une seconde erreur mitotique aboutissant à une UPD et une tétrasomie. (b) mécanisme de « rescue » de monosomie par une seconde erreur mitotique ou une duplication chromosomique aboutissant à une UPD (42).	47
Figure 11 : Profil de SNP array chez un individu normal d'après (44).....	49
Figure 12 : Profil d'isodisomie complète du chromosome 16 d'après (44).	50
Figure 13 : Répartition des variants pathogènes du gène ALMS1 identifiés dans la cohorte.	63
Figure 14 : Efficacité du taux de détection de variants pathogènes chez les patients BBS en fonction des critères de Beales.	64
Figure 15 : Répartition des différents types de variations pathogènes identifiées dans les gènes responsables du BBS dans la cohorte.....	65
Figure 16 : Répartition des gènes responsables du BBS identifiés dans la cohorte.....	66
Figure 17 : Arbre généalogique et visualisation des données de SNP array du patient 1 porteur d'un variant homozygote dans le gène ALMS1.	72
Figure 18 : Arbre généalogique et visualisation des données de SNP array du patient 2 porteur d'un variant homozygote dans le gène BBS12.	72
Figure 19 : Profils d'analyse des marqueurs microsatellites du patient 2 et de ses parents. Exemple du microsatellite FGA (a) et de trois marqueurs entourant le gène BBS12 (b).....	73
Figure 20 : Arbre généalogique et visualisation des données de SNP array du patient 3 porteur d'un variant homozygote dans le gène BBS2.	74

Figure 21 : Arbre généalogique et visualisation des données de SNP array du patient 4 porteur d'un variant homozygote dans le gène IFT140.....	74
Figure 22 : Généalogie et profils de séquençage Sanger (brin sens et antisens) des patients porteurs d'un variant de novo dans la cohorte.	81
Figure 23 : Arbres généalogiques des 9 familles originaires de l'île de la Réunion (A à I). G-I.2 et G-I.5 sont cousines (‡). Les échantillons biologiques disponibles sont désignés par « * ».	83
Figure 24 : Profil des séquences ADN des patients réunionnais F-I.1 et F-II.1.....	84
Figure 25 : Profil de séquences de l'ARNm du gène ARL6/BBS3 chez le patient F-II.1 et un contrôle. 86	86
Figure 26 : Profil d'électrophorèse capillaire d'un témoin et du patient F-II.1 porteur du variant c.535G>A.	86
Figure 27 : Reconstitution de la généalogie des individus porteurs du variant c.535G>A.	91

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome de Bardet-Biedl selon Beales (15).	30
Tableau 2 : Liste des gènes du syndrome de Bardet-Biedl avec leur localisation chromosomique, la séquence de référence utilisée au laboratoire de diagnostic génétique de Strasbourg et leur principale fonction selon (1,9).....	34
Tableau 3 : Critères diagnostiques du syndrome d'Alström selon le PNDS « Syndrome d'Alström » de 2019 (33).	36
Tableau 4 : Schéma du gène <i>ALMS1</i> avec la répartition des variants pathogènes décrits selon (39). Trois hot-spots mutationnels se dessinent sur les exons 8, 10 et 16.....	39
Tableau 5 : Amorces utilisées dans l'étude du gène <i>ARL6/BBS3</i> (NM_032146.4).....	59
Tableau 6 : Listes des gènes identifiés chez les 28 patients non-BBS.....	67
Tableau 7 : Description génotypique et phénotypique des patients porteurs d'une disomie uniparentale dans la cohorte.	69
Tableau 8 : Description génotypique et phénotypique des patients porteurs d'un variant de novo identifié dans la cohorte. NC : non connu.....	76
Tableau 9 : Prédictions des effets du variant c.535G>A sur la fonction de la protéine ARL6 par les outils bioinformatiques MaxEntScan (MES), NNSplice (NNS) et Splice Site Finder (SSF) pour l'effet sur l'épissage et MutationTaster, PolyPhen-2 (HumDiv/HumVar : sensibilité de 0,93 et une spécificité de 0,86) et SIFT pour l'effet faux-sens.	85
Tableau 10 : Description phénotypiques des patients originaires de l'île de la Réunion dans la cohorte. 1 indique une polydactylie méso-axiale. ND : non disponible.....	88
Tableau 11 : Détails des derniers examens génétiques réalisés chez les individus porteurs du variant c.535G>A.	89
Tableau 12 : Régions d'homologie identifiées sur le chromosome 3 chez les 6 individus génotypés. Les coordonnées font référence à la version GRCh37 du génome.....	89

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 - Formulaire de renseignements cliniques du laboratoire de diagnostic génétique (HUS)...	89
Annexe 2 - Liste des 58 gènes du panel de ciliopathies. BBS: syndrome de Bardet-Biedl, NPHP: Néphronoptise, MKS: syndrome de Meckel, JBTS: syndrome de Joubert.....	91
Annexe 3 - Atypical Retinal Phenotype in a Patient With Alström Syndrome and Biallelic Novel Pathogenic Variants in ALMS1, Including a de novo Variation.....	93
Annexe 4 - High prevalence of Bardet-Biedl syndrome in La Réunion Island is due to a founder variant in <i>ARL6/BBS3</i>	102
Annexe 5 : Arbre décisionnel du diagnostic moléculaire du BBS au sein du laboratoire de diagnostic génétique (HUS).....	108

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

AS : syndrome d'Alström

BAF : *B allele frequency*

BBS : syndrome de Bardet-Biedl

CNV : *copy number variation*

CNLOH : *Copy Neutral Loss Of Heterozygosity*

IFT : *Intraflagellar transport*

JBTS: syndrome de Joubert

LOH : *Loss of Heterozygosity*

LRR : log R ratio

MAF : *minor allele frequency*

MKS: syndrome de Meckel

MORM : *mental retardation, truncal obesity, retinal dystrophy, and micropenis*

NPHP: Néphronophtise

OFD : syndrome oro-facio-digital

PNDP : Protocoles Nationaux de Diagnostic et de Soins

UPD : *uniparental disomy*

SNP : *single-nucleotide polymorphism*

STR : *short tandem repeat*

I. Introduction

Les ciliopathies sont des maladies génétiques rares formant un ensemble hétérogène sur le plan clinique et génétique. Elles sont caractérisées par le dysfonctionnement du cil primaire ou des cils motiles ayant pour conséquence une atteinte multisystémique (1). Dans cette étude, je me focaliserai principalement sur le cil primaire. A ce jour, 24 gènes responsables de ciliopathies ont été identifiés, principalement de transmission autosomique récessive (2–4).

Nous décrirons les caractéristiques et fonctions du cil primaire puis nous présenterons le spectre clinique des ciliopathies en nous focalisant plus précisément sur le syndrome de Bardet-Biedl et le syndrome d'Alström. Pour finir, nous présenterons quelques exemples de mécanismes moléculaires pouvant interférer dans le diagnostic moléculaire de ces pathologies et nous conduisant à développer la problématique de ce travail.

A. Les cils

Le cytosquelette des cellules eucaryotes est un réseau filamenteux composé d'actine et de microtubules, polymères d'hétérodimères de tubuline α et β . Ce réseau assure le maintien de l'architecture cellulaire et sert également de support aux organites cellulaires. Il répond aux besoins constants pour la cellule d'effectuer des mouvements internes (déplacement des chromosomes, acheminement de molécules) ainsi que des modifications structurales de sa membrane cytoplasmique. Les cils, pour la première fois décrits par Leeuwenhoek, sont des structures dynamiques dérivées du centrosome. Celui-ci se compose de deux structures appelées centrioles (mère et fille) s'organisant de manière perpendiculaire dans une matrice de matériel péricentriolaire pour devenir le point d'ancrage des microtubules lors de l'interphase cellulaire. Les centrioles sont eux-mêmes composés de 9 doublets de

microtubules formant un cylindre. Cet organisateur permet la polymérisation des microtubules notamment lors de la division cellulaire (5) (Figure 1).

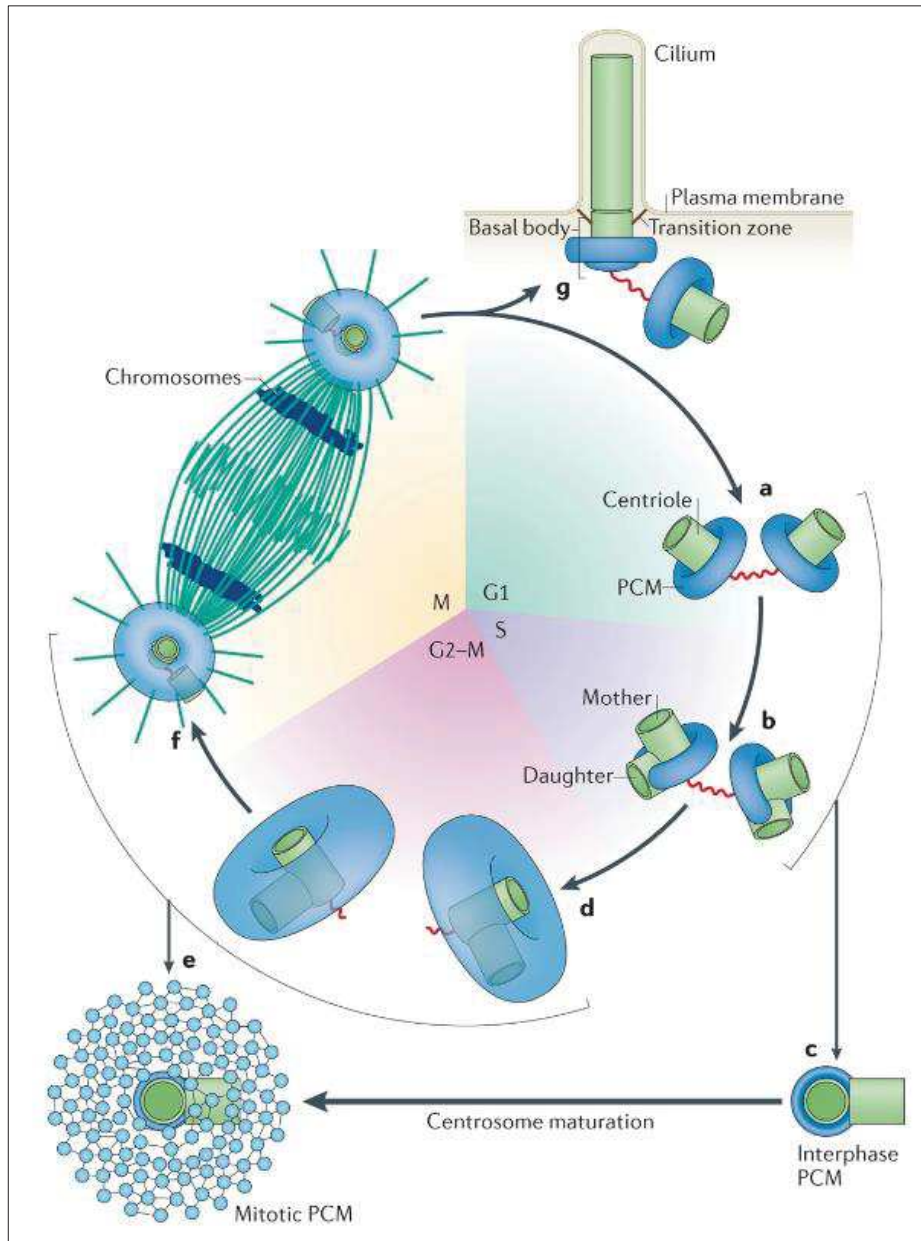


Figure 1 : Représentation schématique du cycle du centrosome au cours du cycle cellulaire d'après (5).

On distingue deux grands types de cils : le cil primaire et les cils mobiles (ou cils secondaires).

1. Les cils mobiles

Les cils mobiles sont sans doute les cils les mieux caractérisés du fait de leur fonction motile nécessaire à certains types cellulaires. Ce sont par exemple le flagelle des spermatozoïdes assurant la fonction reproductrice ou les cellules ciliées de l'épithélium respiratoire permettant la clairance muco-ciliaire. La structure des cils mobiles consiste en l'assemblage de neuf doublets de microtubules entourant une paire centrale de microtubules simples, le tout formant un axonème. Cette conformation est désignée comme 9+2. Des bras de dynéine sont attachés aux doublets de microtubules leur conférant leur caractéristique mécanique (6).

2. Le cil primaire

Je m'intéresse ici plus particulièrement au cil primaire. Cet organite unique et sensoriel est présent sur presque toutes les cellules eucaryotes et se développe lorsque la cellule entre en phase de quiescence (G0). Il se trouve à la croisée de diverses voies de signalisation et joue donc un rôle fondamental dans le développement, la maintenance cellulaire et l'homéostasie tissulaire (7). Le cil primaire est une extension membranaire de la cellule lui permettant de s'adapter aux contraintes de son environnement en faisant office de capteur puis d'intégrateur de signaux mécanique, chimique et photonique.

Il se compose :

- D'un corpuscule basal. Celui-ci est constitué de 9 triplets de microtubules et permet l'ancrage du cil à la cellule.
- D'une zone de transition où les microtubules y sont par doublets et sont attachés à la membrane cytoplasmique.
- D'un axonème. L'axonème est recouvert de membrane ciliaire, prolongement de la membrane cytoplasmique. Ce sont tout d'abord 9 doublets de microtubules puis 9

microtubules simples à l'extrémité du cil. C'est par cette extrémité que la croissance du cil est réalisée et que le transport intraflagellaire est régulé. Les complexes du transport intraflagellaire (IFT) permettent de faire circuler les composants nécessaires au fonctionnement du cil tout le long de l'axonème par un système de flux antérograde et rétrograde (Figure 2).

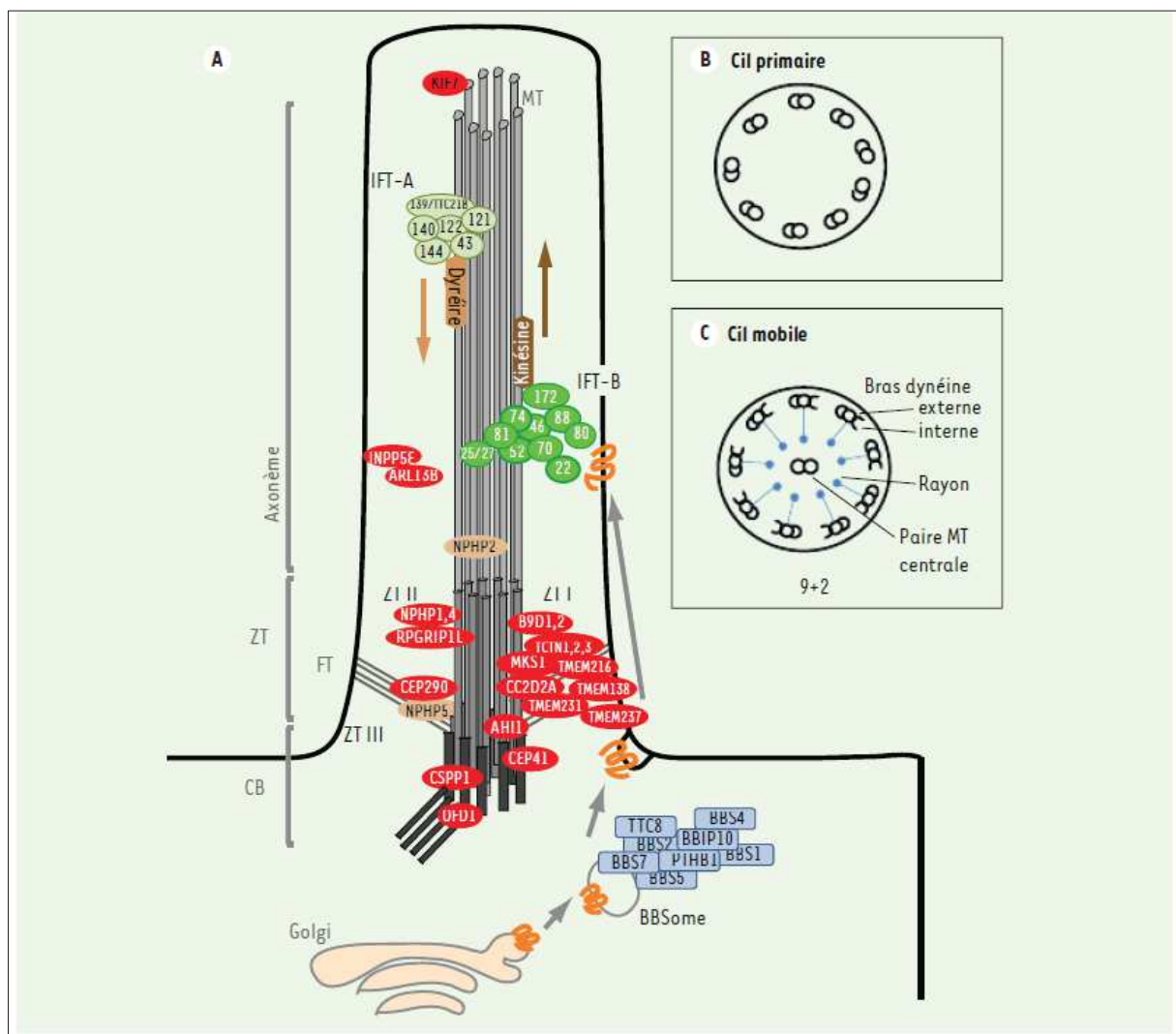


Figure 2 : Représentation schématique du cil primaire d'après (6).

Des dysfonctionnements de ce cil primaire sont à l'origine de pathologies développementales appelées ciliopathies.

B. Les ciliopathies

Les ciliopathies sont des maladies génétiques rares ayant pour mécanisme physiopathologique commun une anomalie du fonctionnement des cils primaires ou motiles. Cette origine biologique commune a pour conséquence la présence d'un chevauchement phénotypique entre toutes les ciliopathies et rend parfois difficile la distinction clinique entre elles. Les différents organes touchés dans les ciliopathies sont ceux dont la fonction du cil primaire s'exprime à savoir le système nerveux central, la rétine, les organes de l'olfaction, le foie, les reins, le tissu adipeux, les extrémités des membres, le squelette, les gonades et la mise en place de la latéralité (8) (Figure 3). Ces atteintes d'organes peuvent être isolées ou entrer dans un cadre syndromique. L'atteinte principale d'un organe peut orienter vers une ciliopathie en particulier sous réserve d'un chevauchement phénotypique avec d'autres.

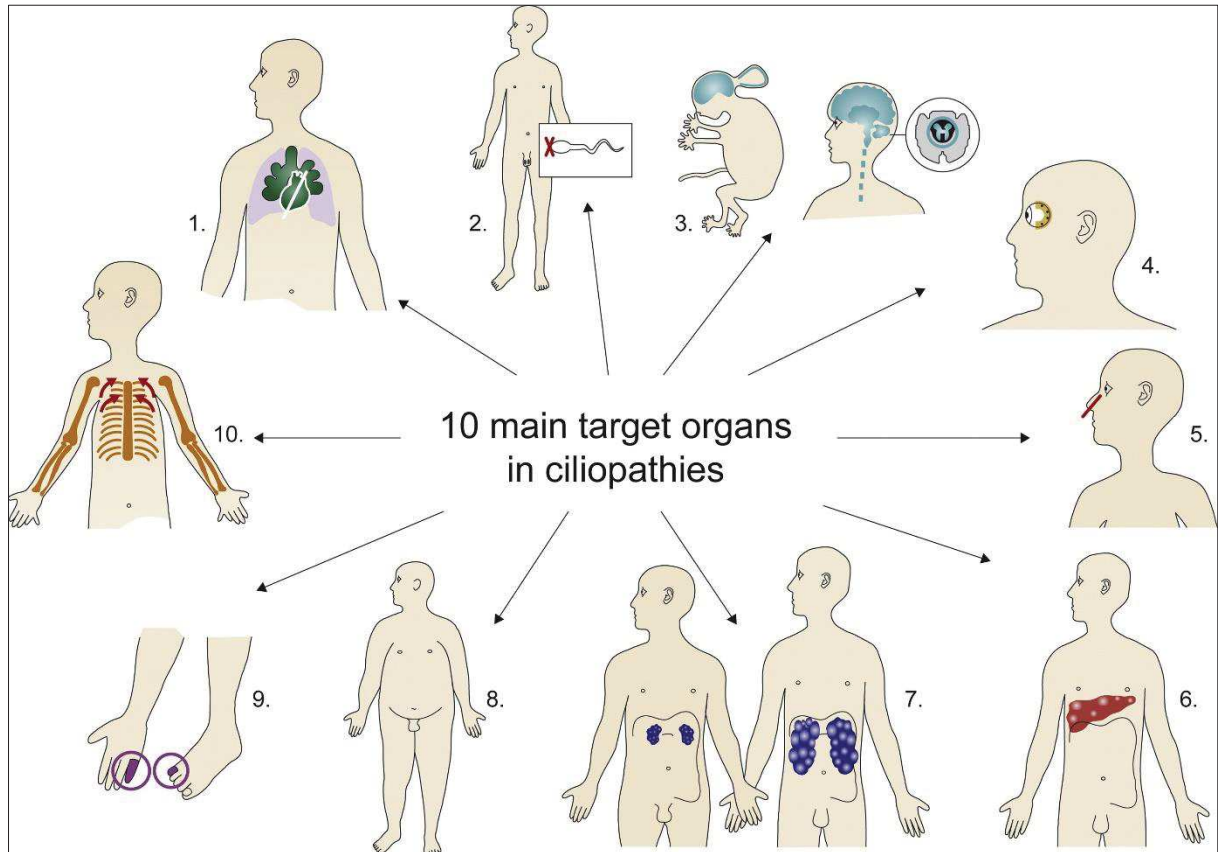


Figure 3 : Représentation schématique des différentes atteintes d'organes dans les ciliopathies d'après (8).

Les ciliopathies peuvent être classées selon l'organe préférentiellement atteint (Figure 4) (communication orale Pr H. Dollfus, 15èmes journées de médecine fœtale, Morzine et adapté de (9)) :

- Rétine : certaines formes d'amaurose congénitale de Leber ou de rétinopathies précoces.
- Tissu adipeux dont la manifestation principale est l'obésité : syndromes de Bardet-Biedl, d'Alström et MORM (*mental retardation, truncal obesity, retinal dystrophy and micropenis*).
- Système nerveux central : syndromes de Joubert et de Meckel.

- Rein : néphronoptise et syndrome de Senior-Löken.
- Squelette : syndromes oro-facio-digitaux (OFD), polydactylie-membres courts et dystrophie thoracique de Jeune.

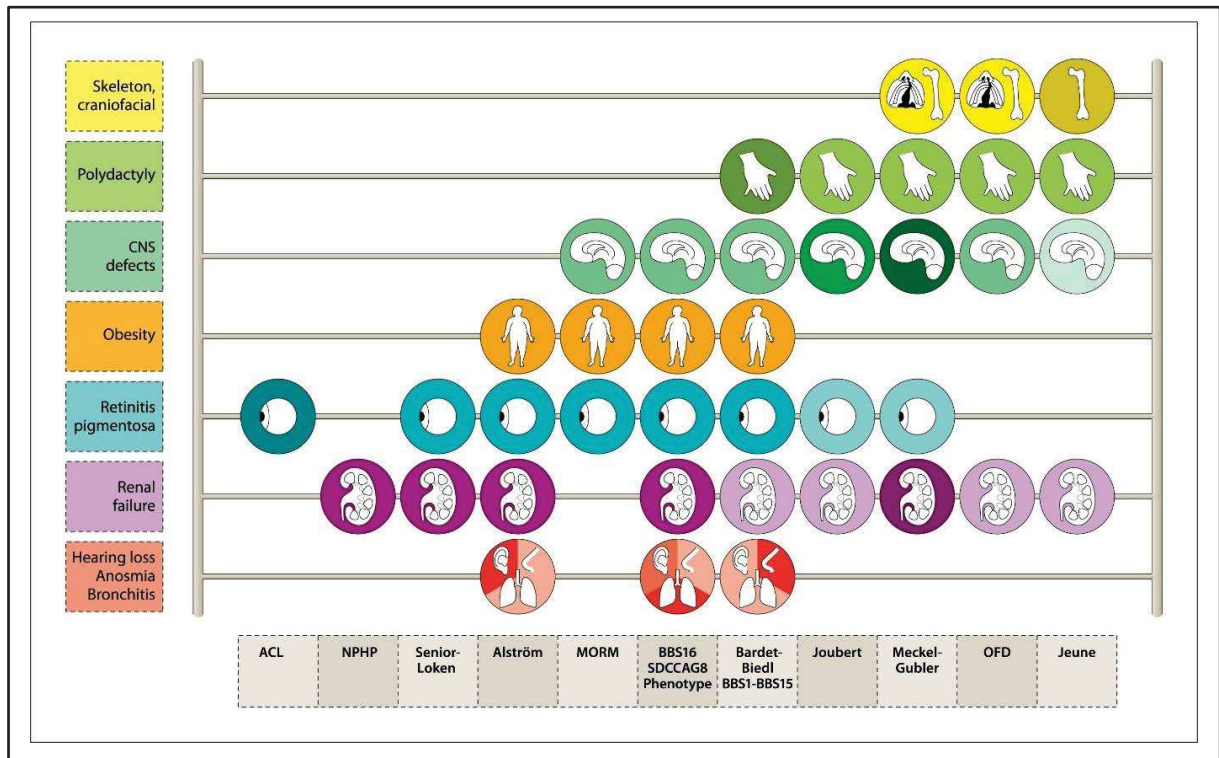


Figure 4 : Description des différentes atteintes d'organes dans les principales ciliopathies (UMRS_U1112).

Je m'intéresserai plus particulièrement aux syndromes de Bardet-Biedl et d'Alström.

1. Le syndrome de Bardet-Biedl ou BBS

a) Prévalence

Comme toutes maladies rares, l'estimation de la prévalence du BBS n'est pas aisée. Elle est estimée à environ 1 sur 160 000 personnes en Europe du Nord (10) mais peut être beaucoup plus élevée si l'on prend en compte les particularités géographique et ethnique des

populations. En effet, un isolat géographique ou un fort taux de consanguinité font augmenter cette prévalence à 1/3 700 personnes dans les îles Féroé (11) à 1/13 500 au Koweït (12).

b) Aspects cliniques

Le syndrome de Bardet-Biedl a été décrit pour la première fois en 1920 par le Docteur Bardet (13) puis par le Professeur Biedl en 1922 (14). En 1999, le Professeur Beales collige une cohorte de 109 patients atteints du syndrome de Bardet-Biedl et définit ainsi les critères majeurs et mineurs conduisant au diagnostic de BBS. Le diagnostic de BBS est porté sur l'association de 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs et 2 critères mineurs (15) (Tableau 1). Ces mêmes critères sont utilisés par le laboratoire de diagnostic génétique pour orienter les analyses génétiques (Annexe 1).

Critères majeurs
Dystrophie rétinienne
Polydactylie
Obésité
Troubles des apprentissages
Hypogonadisme (hommes)
Anomalies rénales
Critères mineurs
Retard de langage
Strabisme/Cataracte/Astigmatisme
Brachydactylie/Syndactylie
Retard de développement
Polyurie/Polydipsie (diabète insipide)
Ataxie/Troubles de la coordination/Troubles de l'équilibre
Diabète sucré
Anomalies dentaires
Hypertrophie ventriculaire gauche/Maladie cardiaque congénitale
Fibrose hépatique

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome de Bardet-Biedl selon Beales (15).

La dystrophie rétinienne est l'un des principaux points d'appel du BBS. Elle se caractérise par une baisse de l'acuité visuelle liée à la dysfonction et à la dégénérescence des cônes et des bâtonnets, une héméralopie et des anomalies du champ visuel. Ce déficit visuel apparaît habituellement dans l'enfance par une héméralopie. Les premiers signes rétiniens peuvent ne pas être visibles avant la première décennie de vie tandis que les anomalies du champ visuel s'installent. La baisse d'acuité visuelle survient généralement après l'adolescence. L'examen ophtalmologique, qui peut être normal lors des premières années de vie, peut montrer un rétrécissement du calibre de vaisseaux rétiniens et une pâleur de la papille. L'évolution peut se faire par l'apparition de dépôts pigmentés en périphérie de la rétine conduisant à une réduction du champ visuel (10,16). L'électrorétinogramme est un examen sensible permettant de détecter les premiers signes de dystrophie rétinienne avant les atteintes visibles au fond d'œil.

La polydactylie associée au BBS est préférentiellement postaxiale mais ce signe, inconstant, peut varier. Le type de polydactylie peut également orienter vers un gène en particulier comme une polydactylie mésoaxiale qui est plus fréquemment associée au gène *BBS17* (17). Une brachydactylie, une syndactylie, une clinodactylie et un signe de la sandale peuvent se rencontrer. La polydactylie est par ailleurs l'un des signes d'appel du BBS en période anténatale (2).

Alors que les enfants BBS naissent avec un poids normal, une obésité tend à s'installer dès la première année de vie (16). Cette obésité pouvant être morbide peut se compliquer d'un syndrome métabolique, d'une hypertension artérielle, d'un diabète secondaire ou encore d'une dyslipidémie. Sa prise en charge précoce est donc indispensable.

Le déficit intellectuel fait historiquement partie intégrante du BBS. Cependant, il est à mettre en relief avec les difficultés inhérentes au handicap notamment visuel de ce syndrome. Des études montrent aujourd'hui qu'un nombre significatif de patients BBS souffrent de difficultés d'apprentissages tandis qu'une minorité présente une déficience intellectuelle sévère (18,19).

L'hypogonadisme touche préférentiellement les hommes. Il se caractérise par un hypogénitalisme comprenant un micropénis et des testicules de taille inférieure à la normale. Une cryptorchidie peut également s'y associer. A l'adolescence, il peut se traduire par un retard pubertaire. Chez les filles, les signes sont plus difficiles à identifier et le diagnostic est le plus souvent fait lors du bilan d'un retard pubertaire ou de menstruations irrégulières (9). Sur le plan malformatif, on peut retrouver des malformations utérines, des trompes de Fallope, un hydroméetrocolpos etc (20).

Les anomalies rénales sont des atteintes fréquentes du BBS. Elles font parties des signes d'appel échographiques pendant la grossesse avec notamment la présence de gros reins hyperéchogènes avec perte de la différenciation cortico-médullaire (21) associées ou non à des kystes. Ces anomalies se stabilisent voire régressent dans les premières années de vie mais une insuffisance rénale peut finalement s'installer et nécessiter une transplantation rénale. D'autres malformations rénales ont été décrites comme une agénésie rénale unilatérale, une dysplasie ou une dilatation pyélocalicielle. Au total, près d'un quart des patients BBS développeront une insuffisance rénale chronique avant leur cinquième décennie (22).

Les signes mineurs du BBS regroupent des troubles neurologiques variables allant d'un retard de développement à des troubles du comportement ou des troubles de la coordination (15,23,24). Sur le plan malformatif, des anomalies de la sphère orale comprenant des anomalies dentaires et un palais haut et arqué peuvent s'observer ainsi qu'une dysmorphie

faciale inconstante avec une macrocéphalie ou une brachycéphalie, des fentes palpébrales étroites et orientées en bas et en dehors, des yeux enfoncés associés ou non à un hypertélorisme, un nez court et bulbeux avec un philtrum long et une petite bouche (10,16). Sur le plan digestif, une maladie de Hirschsprung peut se rencontrer ainsi qu'une hépatopathie. Les troubles endocriniens participent aux comorbidités liées au syndrome avec un syndrome métabolique, une hypothyroïdie, un diabète de type 2 ou encore un syndrome des ovaires polykystiques (16).

c) Aspects moléculaires

A ce jour, des variations pathogènes dans 24 gènes sont responsables du syndrome de Bardet-Biedl sur un mode de transmission autosomique récessif (Tableau 2). Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans le fonctionnement du cil primaire. Ils sont répartis en différents complexes avec des fonctions spécifiques :

- Le BBSome est un octamère composé des protéines BBS1, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS8, BBS9, BBS18. Le BBSome permet, entre autres, la reconnaissance des protéines cargo et leur transport le long du cil primaire. Le BBSome permet la régulation de ce trafic protéique intraciliaire (25).
- Le complexe chaperonine, composé des protéines BBS6, BBS10 et BBS12, participe à l'assemblage du BBSome (26).
- Les protéines du corps basal constituées par BBS13, BBS14, BBS15 et BBS16 (27).
- Les protéines participant au transport intra-flagellaire : IFT27, IFT172 et IFT74 (28).

Gène (HGNC)	BBS	Locus	Séquence de référence	Fonction
<i>BBS1</i>	BBS1	11q13.2	NM_024649.4	BBSome
<i>BBS2</i>	BBS2	16q13	NM_031885.3	BBSome
<i>ARL6</i>	BBS3	3q11.2	NM_032146.4	Assemblage du BBSome
<i>BBS4</i>	BBS4	15q24.1	NM_033028.4	BBSome
<i>BBS5</i>	BBS5	2q31.1	NM_152384.2	BBSome
<i>MKKS</i>	BBS6	20p12.2	NM_018848.3	Protéine du complexe chaperonne
<i>BBS7</i>	BBS7	4q27	NM_176824.2	BBSome
<i>TTC8</i>	BBS8	14q31.3	NM_144596.2 NM_001288781.1	BBSome
<i>BBS9</i>	BBS9	7p14.3	NM_198428.2	BBSome
<i>BBS10</i>	BBS10	12q21.2	NM_024685.3	Protéine du complexe chaperonne
<i>TRIM32</i>	BBS11	9q33.1	NM_012210.3	Ubiquitine ligase E3
<i>BBS12</i>	BBS12	4q27	NM_152618.2	Protéine du complexe chaperonne
<i>MKS1</i>	BBS13	17q22	NM_017777.3	Régulateur du BBSome, organisation de la zone de transition
<i>CEP290</i>	BBS14	12q21.32	NM_025114.3	Protéine de la zone de transition
<i>WDPCP</i>	BBS15	2p15	NM_015910.5	Régulateur du BBSome
<i>SDCCAG8</i>	BBS16	1q43-q44	NM_006642.3	Protéine de la zone de transition
<i>LZTFL1</i>	BBS17	3p21.31	NM_020347.3	Régulateur du BBSome
<i>BBIP1</i>	BBS18	10q25.2	NM_001195304.1	BBSome
<i>IFT27</i>	BBS19	22q12.3	NM_001177701.1	Transport intraflagellaire
<i>IFT172</i>	BBS20	2p23.3	NM_015662.2	Transport intraflagellaire
<i>C8orf37</i>	BBS21	8q22.1	NM_177965.3	Trafic intracellulaire, régulateur du BBSome
<i>IFT74</i>	BBS22	9p21.2	NM_025203.3	Transport intraflagellaire
<i>CEP19</i>	BBS23	3q29	NM_032818.4	Protéine du centrosome et du cil primaire
<i>SCAPER</i>	BBS24	15q24.3	NM_001353009.1	Dynamique ciliaire

Tableau 2 : Liste des gènes du syndrome de Bardet-Biedl avec leur localisation chromosomique, la séquence de référence utilisée au laboratoire de diagnostic génétique de Strasbourg et leur principale fonction selon (1,9).

Le diagnostic moléculaire du BBS est établi dans environ 80 % des cas. Les gènes *BBS1* et *BBS10* compte pour respectivement environ 23 et 20 % des patients européens et nord-américains avec BBS (29). Ces chiffres importants sont dus à la prévalence élevée d'un variant

récurrent dans chacun de ces deux gènes à savoir la variation p.Met390Arg pour le gène *BBS1* (30) et la variation p.Cys91Leufs*95 pour le gène *BBS10* (31). Les autres gènes comptent pour quelques pourcents des diagnostics. Tous les types de variations (non-sens, faux-sens, frame-shift, variants affectant l'épissage, variations du nombre de copies, insertion d'éléments mobiles) ont été décrits.

2. Le syndrome d'Alström ou AS

a) Aspects cliniques

La prévalence de cette affection, estimée entre 1 et 9 cas/1 000 000 de naissances (1/500 000 à 1/1 000 000), en fait une cause de rétinopathie syndromique très rare (32). Le syndrome d'Alström, comme toute ciliopathie partage des signes cliniques communs au BBS comme la dystrophie rétinienne et l'obésité mais se différencie par la présence d'une surdité neurosensorielle bilatérale, d'une cardiomyopathie et d'une insuffisance rénale. Du fait d'un tableau clinique évoluant avec l'âge, il est parfois difficile de poser un diagnostic précoce. Ainsi, les critères diagnostiques du syndrome d'Alström ont été adaptés.

Age	Critères principaux	Critères additionnels	Minimum requis	Autres signes évocateurs
Naissance à 2 ans	Présence de deux variants du gène <i>ALMS1</i> (présentant au moins une mutation perte de fonction) Histoire familiale de SA Nystagmus/ photophobie	Obésité Cardiomyopathie dilatée /insuffisance cardiaque congestive	2 critères principaux OU 1 critère principal + 2 critères additionnels	Infections respiratoires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Antécédent personnel ou familial de retard des acquisitions
2 ans à 14 ans	Présence de deux variants du gène <i>ALMS1</i> (présentant au moins une mutation perte de fonction) Histoire familiale de SA Troubles visuels : nystagmus, photophobie, baisse de l'acuité visuelle, malvoyance liée à dystrophie rétinienne (ERG)	Obésité et/ou insulino-résistance et/ou diabète Cardiomyopathie dilatée /insuffisance cardiaque congestive Surdité de perception Atteinte hépatique Insuffisance rénale	2 critères principaux OU 1 critère principal + 3 critères additionnels	Infections respiratoires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Retard des acquisitions Hypertriglycéridémie Scoliose Pieds plats Hypothyroïdie HTA Déficit en GH Infections urinaires récurrentes Avance d'âge osseux
15 ans à l'âge adulte	Présence de deux variants du gène <i>ALMS1</i> (présentant au moins une mutation perte de fonction) Histoire familiale de SA Troubles visuels : antécédent de nystagmus dans l'enfance, malvoyance ou cécité, dystrophie rétinienne (ERG)	Obésité et/ou insulino-résistance et/ou diabète Cardiomyopathie dilatée /insuffisance cardiaque congestive Surdité de perception Atteinte hépatique Insuffisance rénale Petite taille Hypogonadisme chez les hommes Oligoménorrhée ou hyperandrogénie chez la femme	2 critères principaux OU 1 critère principal + 4 critères additionnels	Infections respiratoires récurrentes Absence d'anomalie des extrémités Retard de développement Hypertriglycéridémie Cypho-scoliose Pieds plats Hypothyroïdie HTA Déficit en GH Infections urinaires récurrentes/dysfonction vésicale Alopécie

Tableau 3 : Critères diagnostiques du syndrome d'Alström selon le PNDS « Syndrome d'Alström » de 2019 (33).

L'atteinte sensorielle :

La dystrophie rétinienne est un signe constant du syndrome et apparaît habituellement dès les premiers mois de vie. Elle est due à une dégénérescence des photorécepteurs de la rétine. Les premières manifestations ophtalmologiques regroupent un nystagmus, une photophobie et un contact visuel faible chez les nourrissons (34). Le diagnostic repose essentiellement sur l'électrorétinogramme qui permet un diagnostic précoce. L'examen du fond d'œil peut rester normal pendant les dix premières années de la vie ou montrer une pâleur du disque optique, des vaisseaux étroits et une atrophie partielle de l'épithélium pigmentaire rétinien. Le déficit visuel est classiquement sévère avec des patients devenant aveugles avant leur deuxième décennie.

Une surdité bilatérale de perception est un signe majeur du syndrome. La majorité des patients développent une surdité bilatérale généralement modérée à sévère. La perte auditive se fait de façon progressive et débute par l'atteinte des hautes fréquences. Les enfants atteints d'un AS peuvent bénéficier d'un dispositif d'implants cochléaires permettant, dans la majorité des cas, l'apprentissage du langage oral chez les enfants (35).

L'atteinte cardiaque :

Celle-ci peut aussi bien être mineure que grave et engager le pronostic vital de l'enfant. Environ 40% des AS développent une cardiomyopathie avant l'âge d'un an. Il s'agit en général d'une cardiomyopathie dilatée apparaissant dans les premiers mois de vie. D'abord décrite comme s'améliorant dans le temps mimant un caractère « réversible » parfois trompeur, une étude sur 38 patients AS a montré que près de 70% des AS avec une cardiomyopathie infantile avaient des anomalies à l'électrocardiogramme, à l'échocardiographie ou à l'IRM cardiaque

dans les années suivantes (36). Près de 20% des AS ont, au contraire, une atteinte cardiaque plus tardive et près de 40% n'auront pas de cardiomyopathie (35).

L'atteinte endocrinienne :

L'obésité est un critère majeur du syndrome d'Alström. Elle est précoce et quasiment constante, se manifestant dans la petite enfance par un indice de masse corporelle supérieur au 95^{ème} percentile. Elle s'accompagne en parallèle d'autres manifestations métaboliques comme une insulino-résistance et un hyperinsulinisme aboutissant à un diabète de type 2 chez environ 80 % des patients avant leur troisième décennie. On note, par ailleurs, une tendance à un syndrome métabolique plus complet avec une dyslipidémie comprenant un taux élevé de triglycérides, une baisse du HDL-cholestérol et un taux variable de cholestérol total et de LDL-cholestérol. Une stéatohépatite non-alcoolique (NASH) est fréquemment retrouvée (35).

L'atteinte rénale :

A l'âge adulte, la plupart des patients ALMS développent une insuffisance rénale de sévérité variable. Baig *et al.*, ont observé une maladie rénale avancée chez 63% des patients de leur cohorte avec un âge médian de 22 ans (37). Des signes fonctionnels urinaires tels qu'une dysurie, des urgences urinaires ainsi que des infections urinaires récurrentes sont rapportées (34).

Autres atteintes :

Une plainte fréquente est une atteinte pulmonaire chronique allant de simples rhumes à des infections respiratoires chroniques pouvant aboutir à des lésions de fibrose du fait de l'inflammation chronique (33).

b) Aspects moléculaires

Le syndrome d'Alström est causé par des variants pathogènes bialléliques du gène *ALMS1*. Le gène *ALMS1* est composé de 23 exons et code une protéine de 4168 acides aminés. La fonction de la protéine *ALMS1* reste à ce jour inconnue mais sa localisation dans les centrosomes suggère un rôle dans l'organisation des microtubules et le fonctionnement du cil primaire (38). La majorité des variants pathogènes rapportés (96 %) sont des variants tronquants (non-sens, frameshift, insertions/délétions) (39). Des hotspots mutationnels sont localisés dans les exons 8, 10 et 16 qui sont les plus grands exons du gène (39,40). Le gène *ALMS1* est également sujet à des variants récurrents dans plusieurs populations (41). De façon intéressante, aucune variation pathogène n'a été décrite dans les exons 2, 6, 7, 13, 22 et 23.

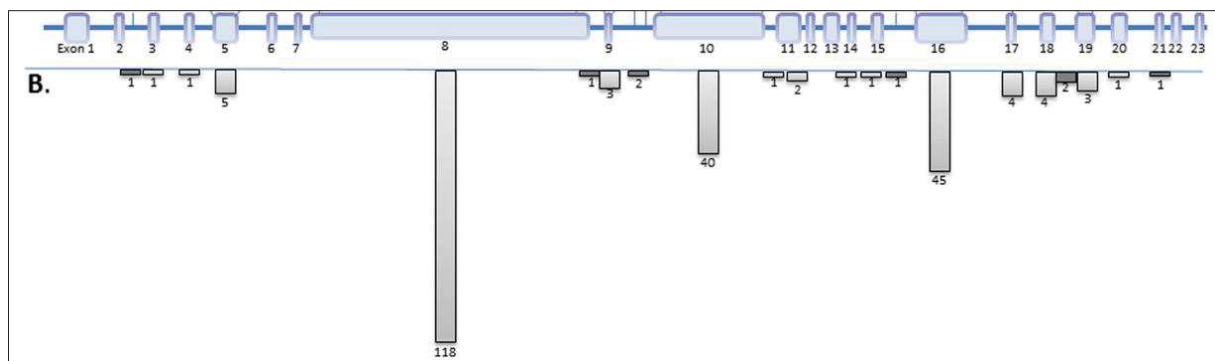


Tableau 4 : Schéma du gène *ALMS1* avec la répartition des variants pathogènes décrits selon (39). Trois hot-spots mutationnels se dessinent sur les exons 8, 10 et 16.

Les ciliopathies, par leur atteinte multi-systémique et plus particulièrement sensorielle, sont une source majeure de handicap et un diagnostic rapide et précoce doit pouvoir permettre une prise en charge multidisciplinaire complète afin d'améliorer la qualité de vie de ces patients et éviter sur-handicap et complications. Une prise en charge optimale passe également par l'identification du gène en cause permettant d'orienter les examens complémentaires et le suivi à mettre en place. Ce diagnostic moléculaire consiste, le plus

généralement, en la mise en évidence de deux variants pathogènes chacun hérité de l'un des parents. Cette situation, la plus courante, ne doit cependant pas nous faire oublier d'autres mécanismes de transmission plus rares. Nous prendrons ici l'exemple des disomies uniparentales et des variants de survenue *de novo*.

C. Les disomies uniparentales

1. Définition

L'ADN, constituant le code génétique d'un être humain, est réparti sur 46 chromosomes regroupés en 23 paires. Lors de la conception d'un individu, chacun des parents contribue pour moitié au patrimoine de sa descendance en lui léguant un chromosome de chacune de ses paires. En situation normale, après un processus de recombinaison, la méiose I permet la séparation du matériel génétique dans deux cellules. Lors de la fécondation, un gamète féminin et un gamète masculin haploïdes fusionnent en permettant l'achèvement de la méiose II du gamète féminin. Le zygote obtenu est diploïde avec une contribution chromosomique biparentale (Figure 5).

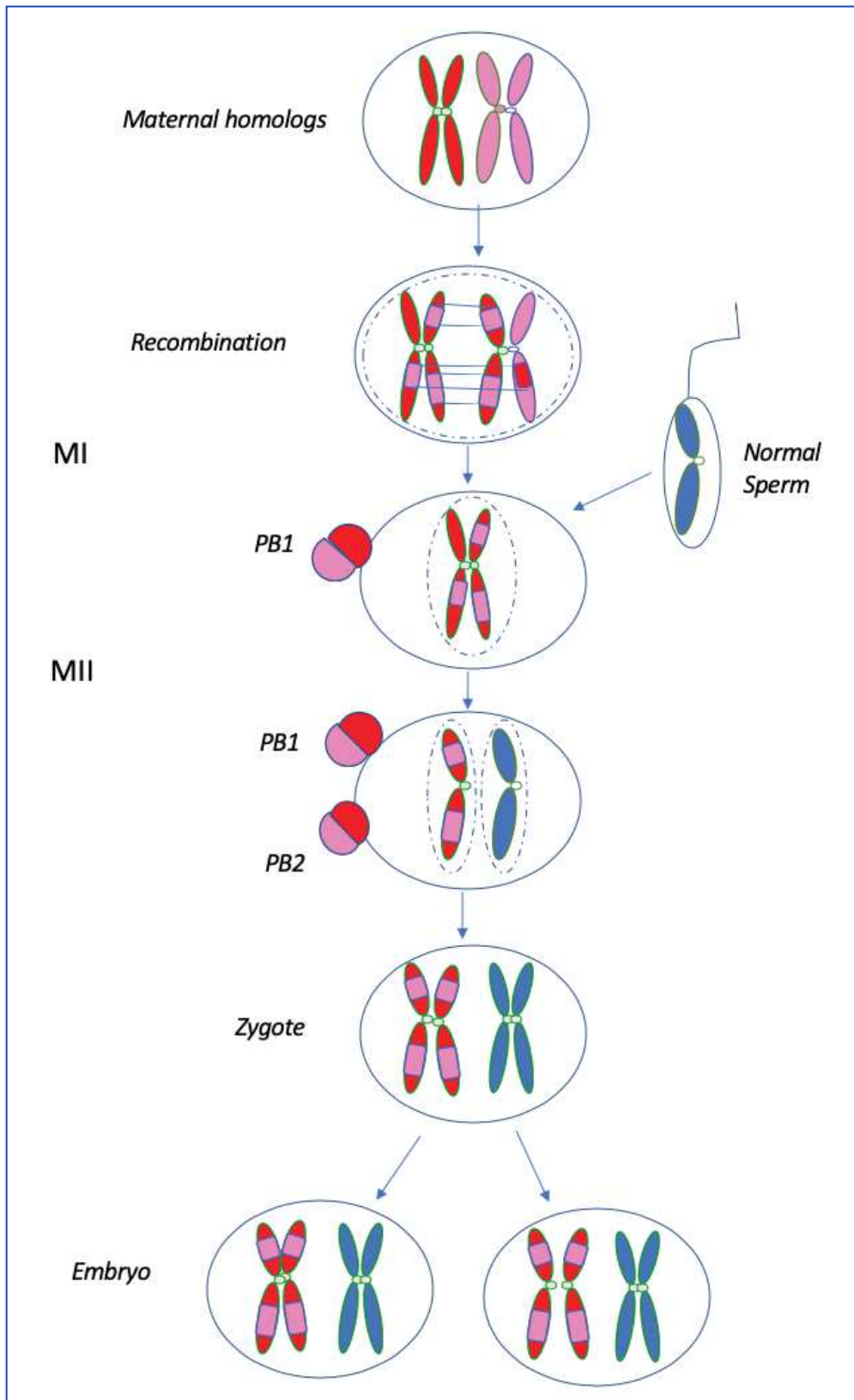


Figure 5 : Description normale d'une méiose féminine selon (42). Une seule paire chromosomique est représentée en rouge et rose. MI : méiose I, MII : méiose II, PB : polar body (globule polaire).

Une disomie uniparentale (UPD ; uniparental disomy) correspond à la présence, chez un même individu, de deux chromosomes d'une même paire provenant d'un seul des deux parents. On parle de disomie maternelle ou paternelle selon l'origine des chromosomes concernés. Ce phénomène a été pour la première fois conceptualisé par Engel en 1980 (43).

On distingue de grands types de disomie uniparentale :

- L'isodisomie, lorsque que les deux copies de la paire chromosomique proviennent du même chromosome parental.
- L'hétérodisomie, lorsque les deux copies de la paire de chromosomes proviennent des deux chromosomes différents d'un même parent.

Des régions d'isodisomie et d'hétérodisomie peuvent se rencontrer sur le même chromosome en fonction du mécanisme ayant conduit à leur apparition. On parle alors d'isodisomie partielle associée à une hétérodisomie partielle.

2. Mécanismes de formation des UPD

Une disomie uniparentale peut être le résultat d'une erreur de ségrégation chromosomique en début de méiose ou en début de mitose. Pour illustrer les différents mécanismes aboutissant à une UPD, je reprendrai l'exemple de la méiose féminine décrit par Benn P. (42) en sachant que les mêmes erreurs de ségrégation peuvent survenir lors de la spermatogénèse.

a) Erreur de ségrégation lors de la méiose et UPD

Une erreur de ségrégation lors de cette étape peut conduire à :

- une isodisomie complète (iUPD). Dans ce cas, les deux copies chromosomiques sont identiques sur toute la longueur des chromosomes. Cette situation exige deux

conditions qui sont l'absence de recombinaison entre les chromosomes homologues du gamète féminin et la présence d'une erreur en méiose II. Après une erreur de ségrégation de méiose I, le zygote ayant été fécondé par un spermatozoïde normal est trisomique. Un phénomène dit de « rescue » intervient alors. Une cellule sera monosomique ce qui n'est pas viable et l'autre cellule fera l'objet d'une iUPD si le phénomène de « rescue » écarte le chromosome paternel (Figure 6).

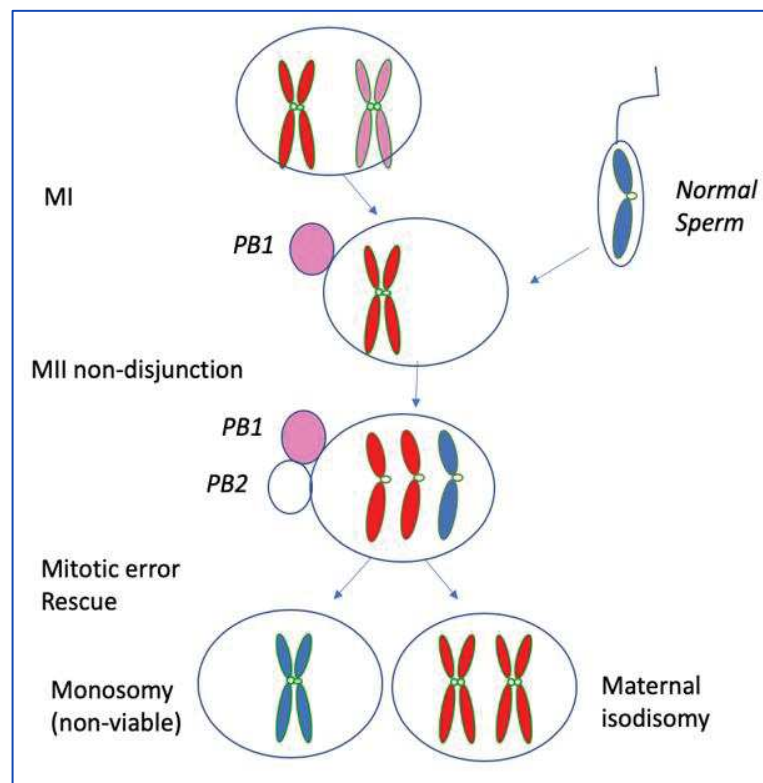


Figure 6 : Schéma décrivant une non-disjonction des chromosomes en méiose II en l'absence de recombinaison résultant en une isodisomie maternelle complète après un phénomène de « rescue » (42).

- une hétérodisomie complète. Dans ce cas, les deux chromosomes sont différents sur toute leur longueur. Classiquement, il s'agit d'une erreur de type non-disjonction lors de la méiose I et sans phénomène de recombinaison. La méiose II se déroule

normalement. Lors de la fécondation, une trisomie apparaît et un mécanisme de « rescue » entre en jeu (Figure 7).

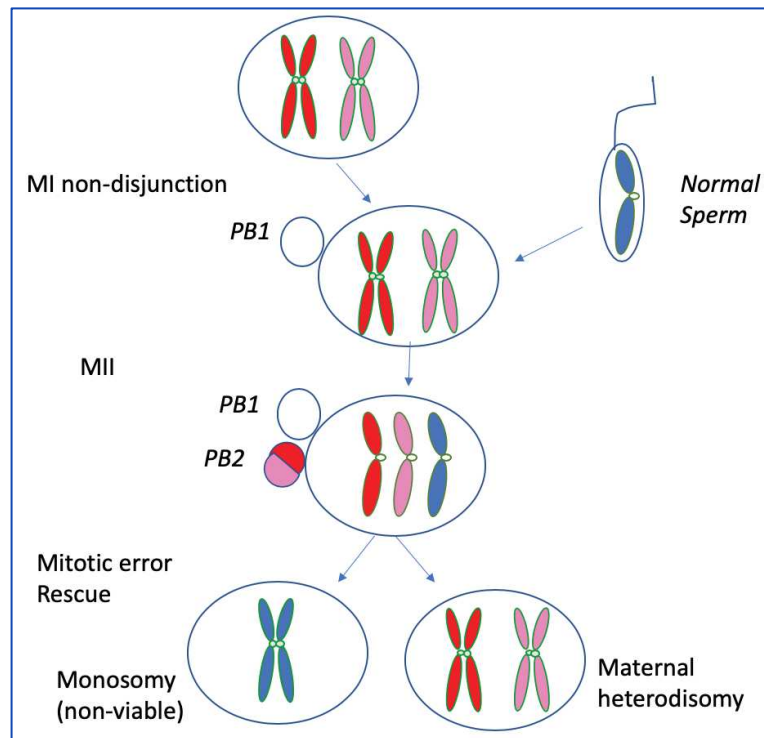


Figure 7 : Schéma décrivant une non-disjonction des chromosomes en méiose I en l'absence de recombinaison résultant en une hétérodisomie maternelle complète après un phénomène de « rescue » (42).

Une hétérodisomie complète peut également se voir par un mécanisme que l'on appelle « complémentation ». Il intervient quand une erreur de ségrégation dans un gamète est fortuitement corrigée par une erreur de ségrégation complémentaire dans l'autre gamète : un gamète nullisomique féconde (Figure 8a) ou est fécondé (Figure 8b) par un gamète disomique.

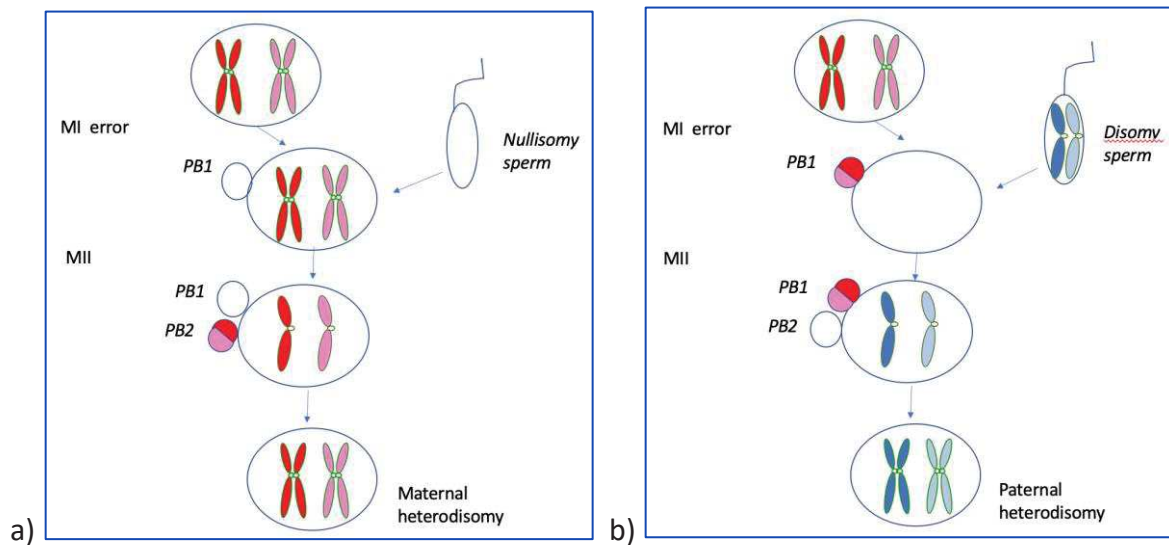


Figure 8 : Illustration du phénomène de complémentation conduisant à une hétérodisomie complète : en l'absence de recombinaison, une non-disjonction des chromosomes en méiose I peut être corrigée par fécondation d'un gamète nullisomique (a) ou disomique (b) (42).

- une isodisomie partielle associée à une hétérodisomie partielle. Cette catégorie est souvent désignée comme seulement « isodisomie partielle » ou « hétérodisomie partielle ». Dans ce cas, il existe un phénomène de recombinaison avant la ségrégation méiotique du gamète. Cette configuration implique une erreur de ségrégation en méiose I ou en méiose II puis un mécanisme de « rescue » (Figure 9a et 9b, respectivement).

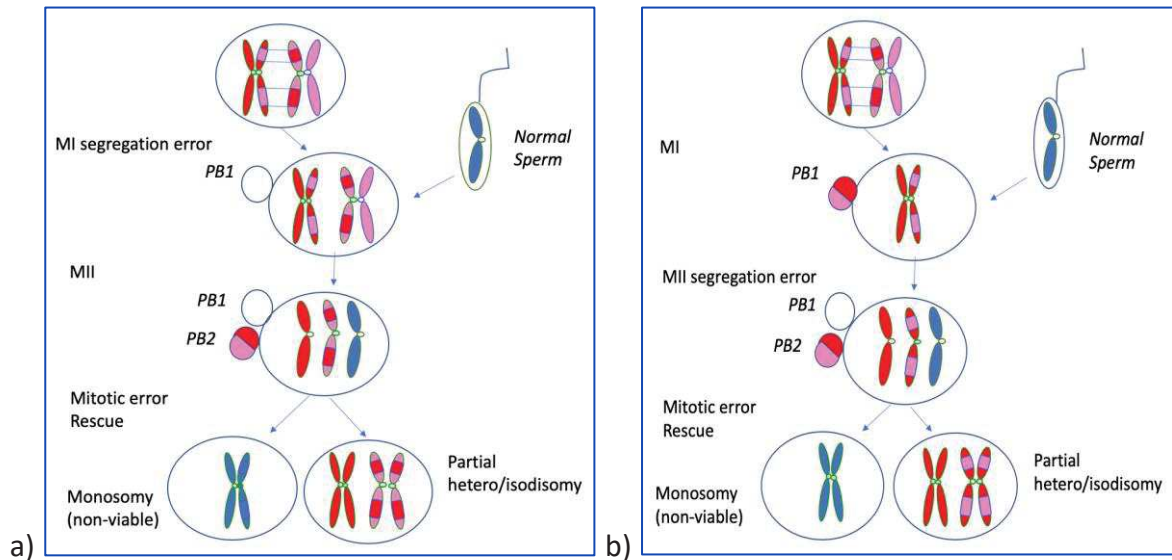


Figure 9 : Illustration d'erreurs de méiose I (a) ou de méiose II (b) associées à un mécanisme de « rescue » et en présence d'une recombinaison aboutissant à une isodisomie/hétérodisomie partielle (42).

b) Erreur de ségrégation mitotique et UPD

Juste après la fécondation, l'embryon est soumis à un nombre important de divisions cellulaires. Des erreurs de ségrégation lors de ces nombreuses mitoses peuvent survenir. Ainsi, deux erreurs successives peuvent aboutir à une isodisomie soit par le passage d'une trisomie (Figure 10a) soit par le passage d'une monosomie (Figure 10b). Les monosomies et les tétrasomies sont en général non viables.

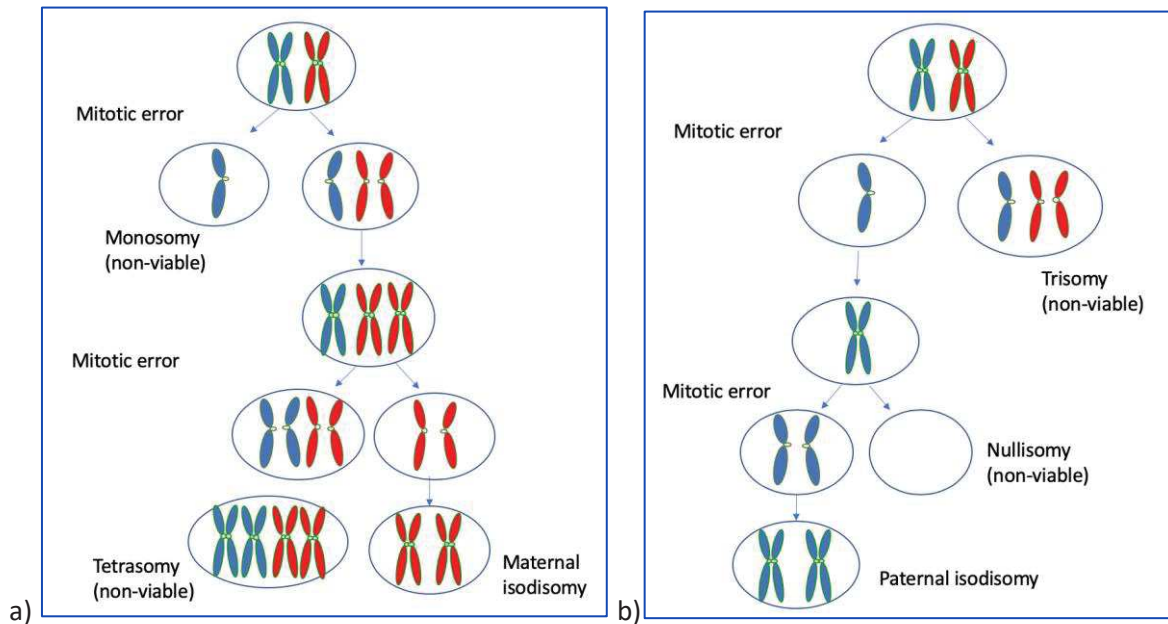


Figure 10 : Illustration d'erreurs mitotiques résultant en une trisomie (a) ou une monosomie (b) pouvant être corrigées par une seconde erreur mitotique. (a) mécanisme de « rescue » de trisomie lors d'une seconde erreur mitotique aboutissant à une UPD et une tétrasomie. (b) mécanisme de « rescue » de monosomie par une seconde erreur mitotique ou une duplication chromosomique aboutissant à une UPD (42).

3. Outils de détection des UPD

La mise en évidence d'une disomie uniparentale repose sur les différents polymorphismes retrouvés tout au long de la séquence d'ADN. Un polymorphisme (*Single nucléotide polymorphism* ; SNP) est une variation nucléotidique d'une seule paire de base, souvent une substitution nucléotidique, dans le génome dont la fréquence dans la population générale est supérieure à 1%. Les SNP représentent environ 90% de l'ensemble des variations génétiques du génome humain et participent ainsi à la diversité génétique et phénotypique des individus d'une population. Les SNP sont stables et distribués uniformément le long du génome et on estime qu'un SNP est retrouvé tous les 100 à 1000 nucléotides.

**a) Polymorphisme de longueur des fragments de restriction
(restriction fragment length polymorphism ; RFLP)**

Cette technique permet de distinguer les chromosomes entre eux grâce à l'utilisation d'une enzyme de restriction. L'enzyme de restriction va couper l'ADN en fragments dits « de restriction ». Ces fragments sont ensuite séparés par électrophorèse et analysés par Southern blotting. Les polymorphismes font que les fragments obtenus ont des tailles différentes permettant d'individualiser les chromosomes. Dans le cas d'une disomie uniparentale, les fragments de restriction auront la même taille.

b) Utilisation des marqueurs microsatellites

Un marqueur microsatellite (ou *Short Tandem Repeat* ; STR) est une séquence d'ADN composée de la répétition en tandem d'un motif d'au moins deux nucléotides (2 à 6 nucléotides en général). Le nombre de répétitions d'un même motif étant différent d'un individu à l'autre, ceci permet de les distinguer. Ces marqueurs microsatellites sont par nature polymorphiques et répartis tout le long du génome notamment dans les régions non codantes. Ils peuvent donc être utilisés pour mettre en évidence une disomie uniparentale.

c) Analyse sur puce chromosomique par la technique SNP array

La technique d'analyse chromosomique sur puce à ADN par la technique SNP Array utilise les propriétés des SNP pour recueillir deux informations. D'une part, chaque sonde correspondant à un SNP donne une indication sur le nombre de copies associées à cette sonde et d'autre part permet de génotyper le SNP correspondant. Dans cette technique, l'ADN du patient est hybridé sur une puce comportant des milliers de sondes. Une fois l'hybridation achevée, une étape d'extension d'un seul nucléotide (SNP) est réalisée ce qui permet le génotypage de ce SNP. Celui-ci est alors révélé par de la fluorescence détectée par un scanner.

Les résultats sont présentés sous forme de deux graphiques sur lesquels un point représente une sonde.

- Le premier graphique correspondant à la fréquence de l'allèle B de chaque sonde (B allele frequency ; BAF) permettant de déduire le génotype. Une BAF égale à 0 correspond à un génotype AA ; une BAF égale à 0,5 à un génotype AB et une BAF égale à 1 à un génotype BB. Lorsqu'une succession de SNP ont une BAF égale à 0 ou à 1 (sans BAF = 0,5), il s'agit d'une perte d'hétérozygotie (*Loss of Heterozygosity* ; LOH). Un individu normal a eu BAF égale à 0,5 (Figure 11).
- Un second graphique correspondant au calcul du ratio de l'intensité du signal fluorescent par rapport à une référence interne (log R ratio ; LRR = $\ln(R_{\text{test}} / R_{\text{référence}})$) permet d'évaluer le nombre de copie de chaque SNP. Un individu normal possède deux copies de chaque SNP ce qui équivaut à $\ln 1$ soit 0 (Figure 11).

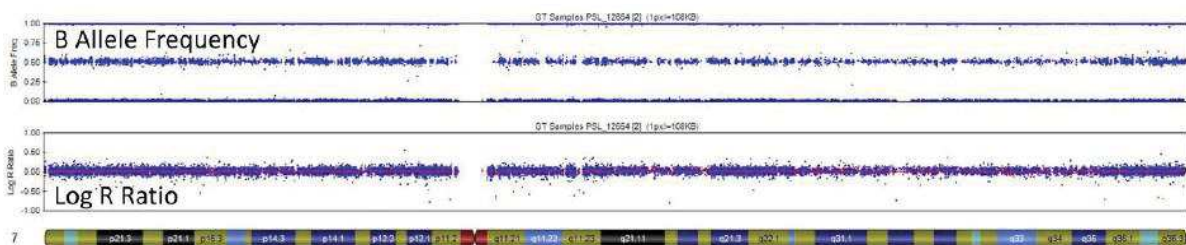


Figure 11 : Profil de SNP array chez un individu normal d'après (44).

Le profil observé d'une disomie uniparentale montre un LRR à 0 et une perte d'hétérozygotie sur la BAF (Figure 12). Cette combinaison est appelée Copy Neutral Loss Of Heterozygosity (CNLOH). Ce type de profil est également observé dans le cas d'une consanguinité. Afin de distinguer ces deux situations, plusieurs éléments sont disponibles : l'interrogatoire à la

recherche d'une consanguinité, la répartition des CNLOH sur un ou plusieurs chromosomes, la taille du CNLOH ou encore le génotypage des parents.

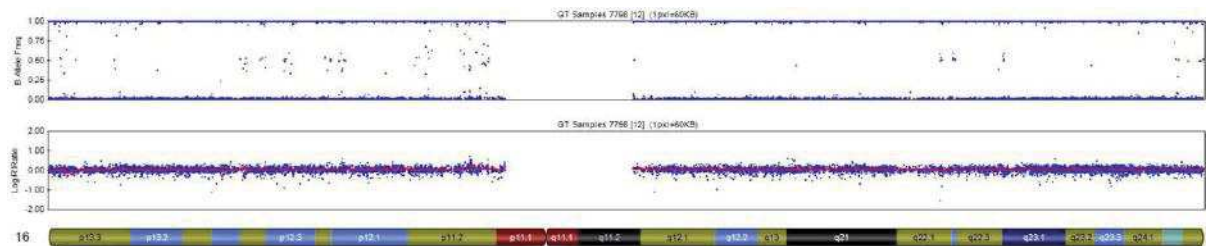


Figure 12 : Profil d'isodisomie complète du chromosome 16 d'après (44).

4. Fréquence des UPD

La question de l'incidence de cet événement particulier s'est vite posée et dès 1980, Engel avance une estimation de l'incidence des UPD de l'ordre de 2,8 à 16,5 pour 10 000 (43). Cette première estimation est basée sur des études cytogénétiques sur produits de fausses couches et repose sur cinq postulats :

- L'origine méiotique des aneuploïdies observées sur produits de fausse couche
- La présence à parts égales des gamètes nullisomiques et disomiques
- La même fréquence des anomalies chromosomiques quel que soit l'origine parentale
- Les mêmes caractéristiques fonctionnelles et de viabilité des gamètes aneuploïdes et euploïdes
- Et la même viabilité des produits de conception.

L'utilisation de ces critères, bien qu'utiles et nécessaires, ne permettent pas de calculer précisément l'incidence des UPD en population générale. Au fil des décennies, plusieurs approches ont été utilisées pour s'approcher d'une valeur consensuelle. Certaines équipes ont estimé l'incidence des UPD à partir de la fréquence des UPD dans certaines maladies liées à

l’empreinte et de la prévalence de ces maladies. Ainsi, Robinson *et al.*, estiment les fréquences respectives des UPD maternelles et paternelles du chromosome 15 à 1/80 000 et 1/1 000 000 naissances respectivement (45) et Engel *et al.*, rapportent une fréquence des UPD dans la population générale à 1/75 000 en se basant sur la prévalence du syndrome de Beckwith-Wiedemann ou encore 1/1 250 000 naissances en prenant les données sur l’UPD paternelle du chromosome 6 responsable du diabète néonatal transitoire (46).

Ces chiffres, jusqu’ici très variables et suggérant la rareté de cet événement chromosomique, sont remis en question par les nouvelles technologies de biologie moléculaire. En 2000, l’équipe de Yang *et al.*, réalise un séquençage d’exome chez 2000 patients consécutifs adressés dans leur laboratoire et retrouve 5 cas d’UPD soit 0,25 % de leur cohorte (47).

5. Implication des disomies uniparentales en pathologie

Les disomies uniparentales sont un évènement rare et habituellement sans conséquences pour un individu. Cependant, pour les chromosomes dont certains gènes sont soumis à l’empreinte parentale, c’est-à-dire s’exprimant différemment selon qu’ils proviennent du père ou de la mère, la présence d’une disomie uniparentale est à l’origine de pathologies développementales. L’exemple le plus fréquent est le syndrome de Prader-Willi se caractérisant par une hypotonie néonatale, une hyperphagie pouvant conduire à une obésité morbide, des difficultés d’apprentissage et des troubles du comportement. Le syndrome de Prader-Willi est lié à la non-contribution de la région 15q11q13 du chromosome 15 d’origine paternelle. Cette non-contribution est due dans 65-75% des cas à une délétion paternelle de cette région, dans 20-30% des cas à une disomie uniparentale maternelle et dans 1-3% des cas à une anomalie du centre de l’empreinte (48). En dehors des pathologies liées à l’empreinte parentale, les UPD peuvent être à l’origine de pathologies dans le cas où celles-ci

sont démasquées par la présence d'une variant pathogène dans un gène de maladie de transmission autosomique récessive. En effet, dans le cas d'une iUPD d'un chromosome porteur d'un variant pathogène, l'individu se retrouve avec deux copies mutées d'un même gène et donc développe la maladie. La présence d'une UPD a été décrite dans certaines ciliopathies comme le syndrome de Meckel-Gruber (49) ou encore les gènes *PKD2* (50) et *IFT140* (51).

Le syndrome de Prader-Willi, emblème de la maladie liée à l'empreinte, a longtemps été utilisé pour étudier les disomies uniparentales. C'est donc par l'étude de ce syndrome qu'est, pour la première fois, rapportée une corrélation entre l'apparition d'une UPD du chromosome 15 et l'âge parental à la conception (52). Dans cette même étude de cohorte, les auteurs suggèrent l'effet de l'âge maternel comme facteur de risque d'UPD. Au fil du temps, plusieurs études viennent soutenir cette hypothèse (48,53) et, à ce jour, l'âge maternel avancé est reconnu comme facteur de risque d'UPD. Cette corrélation peut être expliquée par les erreurs de non-disjonction chromosomique plus élevées lors de la méiose féminine.

D. Variant de survenue *de novo*

1. Définition et estimation de la fréquence des variants *de novo*

Par définition, un variant est dit *de novo* lorsqu'il apparaît pour la première fois dans une famille. Les parents du cas index ne sont pas porteurs de ce variant à l'état constitutionnel. La survenue d'un tel évènement peut se produire dans les gamètes parentaux ou bien chez le zygote durant les premières étapes de l'embryogénèse. Cette apparition se fait la plupart du temps de façon stochastique et est liée au taux d'erreur de la polymérase lors de la réplication de l'ADN. La polymérase est en moyenne responsable d'une erreur toutes les 104 à 105 paires

de bases. Cependant, des systèmes efficaces de réparation de l'ADN entrent en jeu comme le système MMR (*mismatch repair*) (54). De plus, si ces systèmes de réparation échouent, la cellule est conduite vers l'apoptose. Ainsi, l'estimation du taux de mutations couramment admise est d'environ $1,18 \times 10^{-8}$ variants *de novo* par nucléotide par génération correspondant à environ 74 nouveaux variants nucléotidiques par génome par génération (55,56). En ce qui concerne les variants de type insertion ou délétion (de 1 à 50 paires de base) ou variant de structure (*Copy Number Variation* : CNV), l'estimation du taux de nouveaux variants est plus incertaine. Lynch et al., ont confirmé que les délétions ont une fréquence trois fois plus élevée que les insertions, à taille égale. Ils ont pu estimer les taux de délétions et insertions à, respectivement, $0,58$ et $0,20 \times 10^{-9}$ par nucléotide par génération résultant en 3 nouvelles indels par génome par génération (57). Pour les CNV avec une médiane d'environ 150 kilobases, ce taux est plus important avec une estimation faite par Itsara *et al.* à $1,2 \times 10^{-2}$ CNV par génome par génération avec une résolution d'environ 30 kilobases (58).

2. Facteurs influençant le taux d'incidence des variants *de novo*

Le taux de variants *de novo* peut être augmenté par des facteurs intrinsèques comme des anomalies des systèmes de réparation de l'ADN ou des facteurs extrinsèques comme des agents mutagènes (rayonnements ultra-violets, radiations, certains produits chimiques).

Ces estimations sont également influencées par le sexe du parent et son âge. Ainsi, près de 80% des variants *de novo* apparaissent sur l'allèle paternel et un âge parental élevé est associé à une augmentation du nombre de variants *de novo* (57,59).

Par ailleurs, la répartition des variants *de novo* à travers le génome n'est pas homogène. Plusieurs facteurs entrent en compte comme la composition de la séquence, la région génomique ou encore l'état fonctionnel de la chromatine, le taux de recombinaison et la

période de réplication (59). Par exemple, les duplications segmentaires créent de véritables hot-spots pour les variants de structure en lien avec le système de recombinaison homologue non-allélique (*non-allelic homologous recombination* ; NAHR) (60). De plus, certains types de variants comme les transitions A:T vers G:C sont les plus représentées (57). La prédominance des variants aboutissant à un changement de base de C > T peut, en partie, être expliquée par le haut taux mutagène des îlots CpG qui sont chimiquement instables (61).

La chronologie d'apparition du variant *de novo* est également un facteur important à prendre en compte. Cet évènement peut s'être produit dans les gamètes parentaux et se retrouvera donc à l'état constitutionnel chez le cas index ou bien être apparu en post-zygotique. Dans ce dernier cas, le variant est à l'état de mosaïque chez l'individu.

3. Implication des variants *de novo* en pathologie

L'apparition de ces variations de la normale participe à la diversité génétique de notre espèce mais peut s'accompagner de conséquences pathologiques lorsqu'un variant est délétère pour le bon fonctionnement d'un gène. Pendant de nombreuses années, les chercheurs se sont intéressés à l'étude de familles entières pour déterminer la cause génétique d'une maladie. Les études de liaisons familiales étaient alors la principale méthode pour détecter le variant causal qui ségrégeait entre les individus atteints d'une même famille. A contrario, cette approche n'est pas adaptée à la mise en évidence des variants *de novo* responsables d'un grand nombre de pathologies. Les variants pathogènes *de novo* sont le mécanisme principal à l'origine de maladie de transmission autosomique dominante. Le développement des technologies de séquençage haut débit d'exome ou de génome a contribué de façon exponentielle à la découverte de nouveaux gènes impliqués en pathologies humaines

notamment par la mise en évidence de variants *de novo* comme dans le cas de la déficience intellectuelle.

II. Objectifs

Les ciliopathies sont des pathologies génétiques complexes dont le diagnostic moléculaire est un enjeu important. Alors que la majorité des ciliopathies sont dues à des variants pathogènes bialléliques définissant un mode de transmission autosomique récessif, certains mécanismes moléculaires, du fait de leur rareté, peuvent complexifier la situation. Il s'agit notamment des disomies uniparentales et de variants *de novo*.

L'objectif de ce travail est de recenser ces mécanismes moléculaires rares à travers l'une des plus grandes cohortes de patients atteints de ciliopathies afin d'estimer leurs prévalences et donc leur impact dans la prise en charge des patients.

III. Matériels et méthodes

A. Description de la cohorte

Les Laboratoires de Génétique Médicale (UMR_S 1112) de la Faculté de Médecine de Strasbourg et de Diagnostic Génétique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg reçoivent depuis 2002 des prélèvements de patients de toute la France suspects cliniquement de ciliopathies. Le syndrome de Bardet-Biedl étant le plus représenté de ce groupe de pathologies, les patients ont été recrutés selon les critères de Beales (Tableau 1) pour les individus suspects de BBS et selon les critères de Marshall *et al.* 2013 (Tableau 3) pour l'Alström. Les informations sont communiquées par les médecins cliniciens au moyen d'un formulaire clinique standardisé qui est systématiquement associé à la prescription de l'examen génétique (Annexe 1). Ces informations cliniques sont essentielles pour mettre en regard le phénotype du patient et son génotype.

Les types de prélèvement pouvant être pris en charge par le laboratoire sont : un prélèvement sanguin, de l'ADN extrait, un prélèvement salivaire, une biopsie de peau, des prélèvements en période anténatale (sang fœtal, villosités choriales, liquide amniotique) et presque tous les tissus.

La réalisation de l'examen génétique est soumise à la présence du consentement éclairé écrit du patient majeur ou des représentants de l'autorité parentale s'il est mineur, associé à une attestation de consultation du médecin prescripteur ou du conseiller en génétique (prescription sous délégation). Cette étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (EST IV, N°DC-20142222) et respecte la Déclaration d'Helsinki.

Ainsi, 899 patients ont été inclus dans ce travail et les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers papiers et informatiques disponibles au laboratoire.

B. Stratégie diagnostique

La stratégie diagnostique devant une suspicion de ciliopathie a beaucoup évolué depuis le début de l'activité notamment en raison de nouvelles connaissances sur les gènes impliqués ainsi que par la mise en place de nouvelles technologies. L'activité a commencé au laboratoire de recherche, et a été à partir de 2008 transférée vers le laboratoire de diagnostic génétique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Concernant les patients suspectés d'AS, la « stratégie initiale » du diagnostic moléculaire consiste à réaliser un séquençage direct par Sanger de 3 régions fréquemment mutées selon l'origine géographique des patients. Cette stratégie initiale permet de détecter environ 45% des variants pathogènes décrits. Si deux variants pathogènes sont identifiés par le séquençage de ces 3 amplicons, un résultat est rendu au médecin prescripteur. Si aucun ou un seul variant hétérozygote est identifié, un séquençage partiel du gène (régions fréquemment mutées) ou un séquençage haut débit de tout le gène sont réalisés.

L'analyse en postnatal des patients suspects de BBS commence par la recherche des variants pathogènes récurrents des gènes *BBS1* et *BBS10* (c.1169T>G, p.Met390Arg et c.271dupT, p.Cys91Leufs*5, respectivement). Cette « stratégie initiale » est complétée par la recherche du variant c.145C>T, p.Arg49Trp dans le gène *BBS10* et le séquençage entier du gène *BBS12* en situation anténatale. Dans le cas de la mise en évidence de deux variants pathogènes dans un gène, le résultat est rendu au clinicien prescripteur. Si un seul variant est identifié, un séquençage de l'ensemble des exons du gène correspondant est entrepris afin de localiser le deuxième variant hétérozygote pathogène. Si aucun variant pathogène n'est retrouvé, un panel de gènes impliqués dans les ciliopathies et leurs diagnostics différentiels est réalisé par séquençage à haut débit. La liste de ce panel de gènes a évolué avec les connaissances

scientifiques. A ce jour, 58 gènes sont intégrés au panel (Annexe 2). Pour les autres suspicions diagnostiques, le séquençage à haut débit du panel de gène est préconisé.

C. Séquençage par la méthode Sanger

L'ADN génomique des patients a été extrait à partir de sang périphérique en utilisant le kit QIAamp DNA mini. L'ARN a été obtenu à partir de culture de fibroblastes après biopsie de peau. Il a subi une étape de transcription inverse utilisant par la méthode SuperScript II Reverse Transcriptase d'Invitrogen afin d'obtenir de l'ADN complémentaire.

L'ADN a été séquençé selon la méthode Sanger et le protocole BigDye Terminator V1.1 Cycle Sequencing sur le séquenceur ABI3500. Les séquences ont été analysées sur le logiciel SeqPilot. Les amorces utilisées pour l'étude du gène *ARL6/BBS3* sont disponibles dans le tableau 5.

Application	Localisation	Séquence de l'amorce	Taille du fragment	Tm (°C)
gDNA	Intron 7	5'-TTGTTCTGAGCACTCAGAC-3'	408 bp	55
gDNA	Intron 8	5'-GAAGTAAATGGAACAAGGTATTGG-3'		
cDNA	Exon 3	5'-TCAGTCTTGCTTGGCCTGAA-3'	754 bp	55
cDNA	Exon 9	5'-TCTAGGGAGCCCTTTGAGGGAAT-3'		

Tableau 5 : Amorces utilisées dans l'étude du gène *ARL6/BBS3* (NM_032146.4).

D. Séquençage haut débit

Le séquençage à haut débit est réalisé en utilisant la solution d'enrichissement Agilent QXT SureSelect custom panel séquençée sur un séquenceur Illumina NextSeq 550. Les variants ponctuels et les indels sont appelés par l'outil Genome Analysis Toolkit v.3.4.46 grâce à un pipeline bioinformatique maison (STARK) en suivant les bonnes pratiques de GATK. Leur

annotation et leur classement sont effectués par VaRank 1.4.3 (62) en combinaison avec le logiciel Alamut (Interactive Biosoftware). Les variants de structure sont détectés par l'outil CANOES (63) et annotés par AnnotSV (64). Les variants ayant une fréquence allélique $>0,05\%$ dans les bases de données de population (1000Genomes (65), gnomAD (66), DGV (67), base de données interne comprenant 376 échantillons) sont retirés de l'analyse finale, de même que les variants dans les régions 5' et 3' UTR, introniques et synonymes sans critères de prédiction pathogènes sur l'épissage. Les prédictions d'épissage sont effectuées par les outils SSF, MaxEntScan et NNSPLICE (68–70). Les positions génomiques se réfèrent à la version GRCh37 du génome humain. La nomenclature des variants est donnée en accord avec l'identifiant RefSeq de chaque gène.

E. Analyse des microsatellites

Dans cette étude, l'analyse des marqueurs microsatellites a été réalisée grâce au kit PowerPlex 16 HS de Promega® par une méthode d'analyse de fragments fluorescents sur séquenceur automatique (ABI3130xl ou ABI3500). Cette technique consiste en une amplification en multiplex de 15 marqueurs microsatellites et de l'amélogénine.

F. SNP array

Dans cette étude, nous avons eu recours à une analyse chromosomique sur puce à ADN selon la technique de SNP array développée par Illumina® selon le protocole Infinium® HD Assay Ultra. Cette technique permet la détection des variations du nombre de copies (Copy Number Variation ; CNV) ainsi que le génotypage des individus sur environ 300 000 sondes (= Single Nucleotide Polymorphism ; SNP). L'analyse des données obtenues a été réalisée grâce au Genome Viewer du logiciel Illumina GenomeStudio.

G. Analyse par l'outil PLINK

Afin de déterminer l'haplotype commun entre les individus réunionnais porteurs du variant c.535G>A, nous avons utilisé l'outil bioinformatique PLINK v1.07 (71). Nous avons implémenté les données génotypiques de SNP array de 39 individus contrôles ainsi que des 6 individus réunionnais porteurs à l'état homozygote du variant c.535G>A. Les SNPs utilisables étaient au nombre de 251 283. Comme recommandé par PLINK, un contrôle qualité des SNP a été effectué sur l'absence de génotype (missing genotype > 0,01) et sur la fréquence de l'allèle mineur (MAF < 0,05). Ainsi, 33 433 SNPs ont été enlevés de l'analyse. La recherche des zones d'homologie a été faite avec une fenêtre de 4 000 kb comprenant au moins 300 SNP. La base de données HapMap II a été utilisée comme référence en termes de distance génétique.

H. Estimation de l'âge de l'ancêtre commun le plus récent

L'estimation de l'âge de l'ancêtre commun le plus récent a été effectuée en implémentant les données de régions d'homozygotie issues de l'analyse par PLINK sur l'outil en ligne développé par Luke Gandolfo (<https://shiny.wehi.edu.au/rafehi.h/mutation-dating/>) (72).

I. Alignement des séquences pour le gène *ARL6/BBS3*

L'alignement des séquences protéiques est basée sur les séquences protéiques provenant du groupe des orthologues de métazoaires de la base de données eggNOG (4.5) (73) en incluant la séquence de la structure 3D de *ARL6/BBS3* (PDB : 4V0M, chaîne A) (74). L'alignement est visualisable grâce à l'outil Jalview (2.11.0) (75) et la structure 3D grâce à PyMOL (1.3) (76).

IV. Résultats

A. Description moléculaire de la cohorte

Entre 2002 et juillet 2020, le laboratoire a reçu des échantillons biologiques de 899 patients, adressés pour une recherche d'anomalie moléculaire sur un gène responsable de ciliopathie. La cohorte comprenait 452 hommes, 353 femmes âgés de 0 à 82 ans et 94 prélèvements fœtaux dont le sexe est indéterminé. En raison de l'expertise du laboratoire, deux indications principales parmi les ciliopathies sont retenues à savoir le BBS ou l'AS. Je distinguerai les deux indications dans la description globale de la cohorte.

Parmi ces patients, 70 (63 familles) ont été adressés avec une suspicion clinique de syndrome d'Alström. Les 7 apparentés de cas index sont des individus atteints.

Parmi les 829 patients restants et adressés pour une suspicion clinique de syndrome de Bardet-Biedl, 706 étaient des cas index, 120 des apparentés (dont 99 atteints) et 3 des conjoints. Sur ces 706 cas index, 284 satisfaisaient aux critères de Beales, 322 avaient au moins 1 critère majeur mais sans compléter les critères de Beales et enfin, les renseignements cliniques étaient manquants chez 97 patients.

1. Syndrome d'Alström

Parmi les 63 cas index pour lesquels un syndrome d'Alström était suspecté, 61 ont bénéficié d'une analyse moléculaire et 2 étaient en attente d'analyse. Le diagnostic moléculaire du syndrome d'Alström a été posé chez 50 des 61 cas index analysés portant le taux diagnostique à 82%. Les variants pathogènes ont tous été identifiés dans le gène *ALMS1* et sont exclusivement des variants tronquants se répartissant pour 44 % en variants non-sens (n=44

dont 9 variants homozygotes) et 66 % en variants frame shift (n=66 dont 14 variants homozygotes). Les hot-spots mutationnels dans les exons 8, 10 et 16 sont retrouvés comme précédemment décrits du fait de la taille de ces exons (Figure 13).

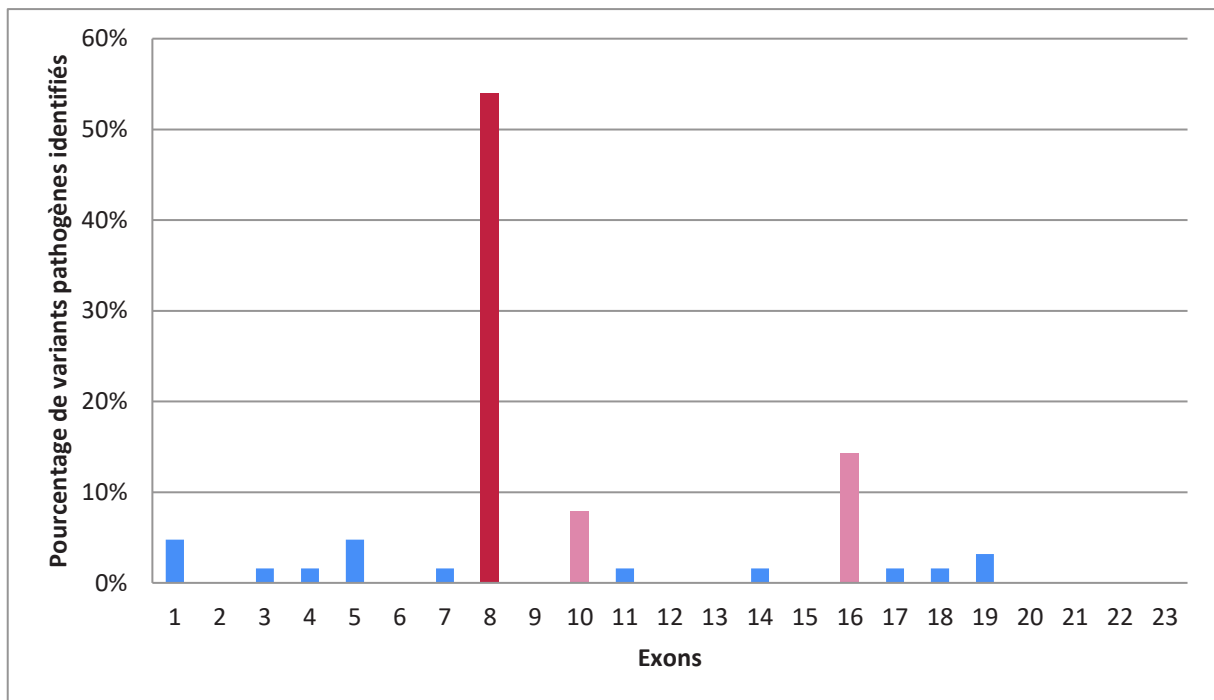


Figure 13 : Répartition des variants pathogènes du gène *ALMS1* identifiés dans la cohorte.

2. Syndrome de Bardet-Biedl

Sur les 706 cas index avec suspicion de BBS, 377 sont porteurs de variants bi-alléliques dans l'un des 24 gènes de BBS ce qui fait un taux diagnostique global d'environ 53% et 28 ont un diagnostic moléculaire impliquant d'autres gènes que ceux du BBS.

Nous pouvons distinguer deux catégories de patients :

- Ceux satisfaisant aux critères de Beales. Ils sont au nombre de 284 et parmi eux, 208 ont un diagnostic moléculaire établi soit un taux diagnostique d'environ 73%. Parmi les 208 diagnostics moléculaires faits, 10 l'ont été dans un gène non-BBS.
- Ceux ne satisfaisant pas les critères de Beales. Ils sont au nombre de 322 et un diagnostic moléculaire a été fait chez 153 d'entre eux soit un taux diagnostique d'environ 47%. Parmi ces diagnostics moléculaires, 10 ont été identifiés en dehors des 24 gènes du BBS (Figure 14).

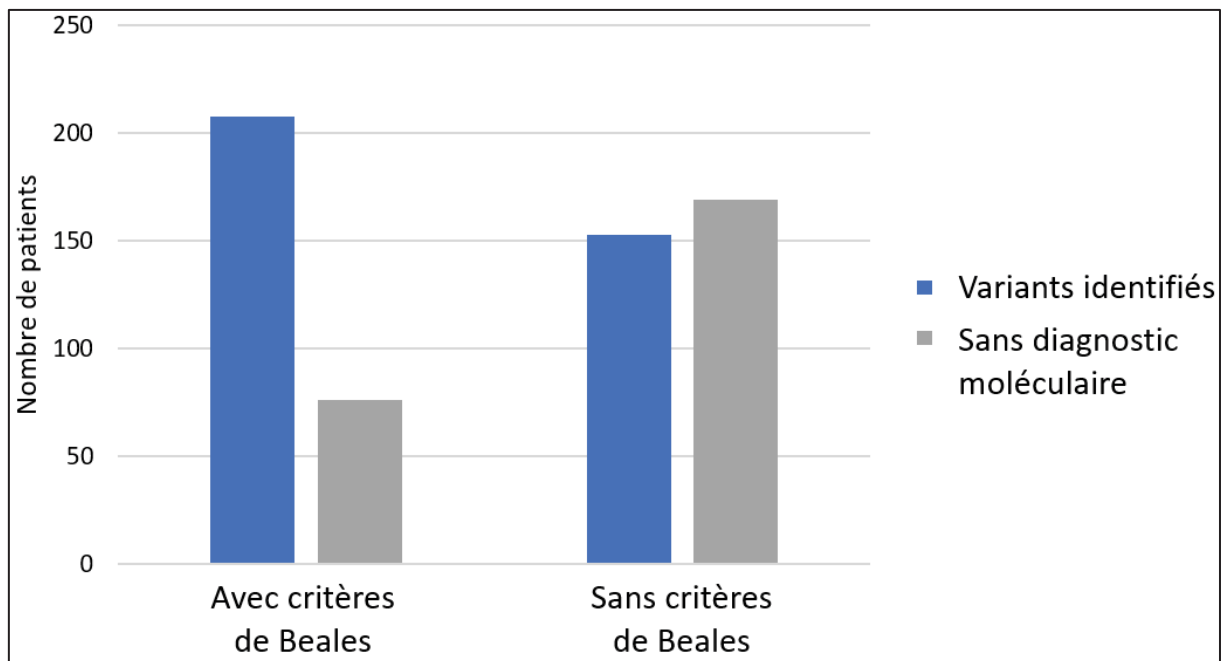


Figure 14 : Efficacité du taux de détection de variants pathogènes chez les patients BBS en fonction des critères de Beales.

La répartition des différents types de variations identifiées et de la fréquence des gènes impliqués est donnée dans les Figures 15 et 16.

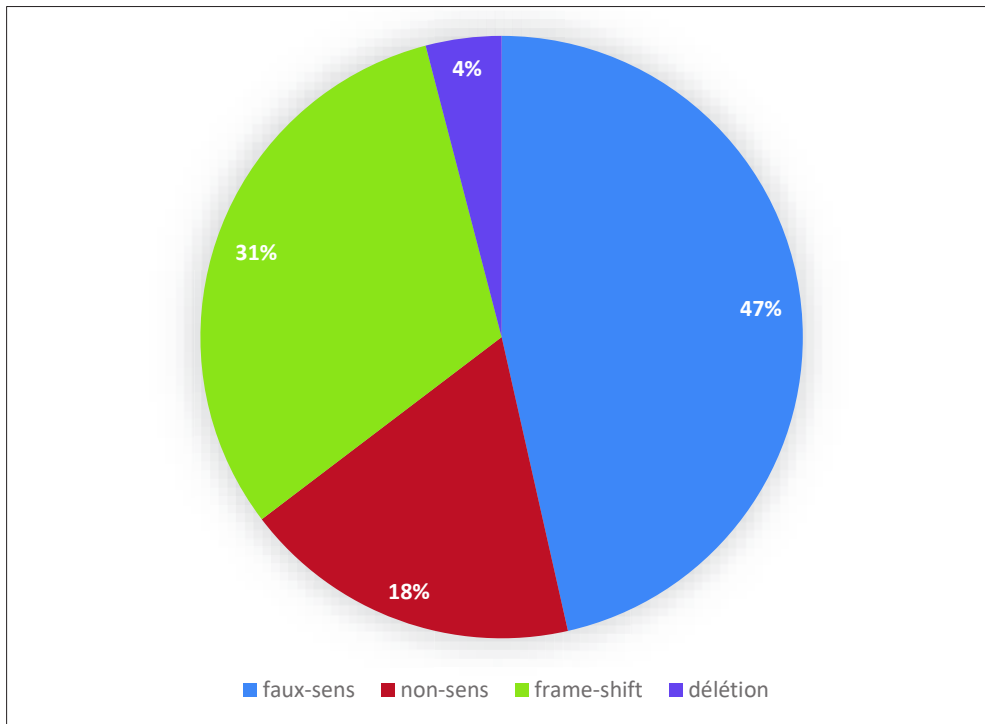


Figure 15 : Répartition des différents types de variations pathogènes identifiées dans les gènes responsables du BBS dans la cohorte.

Les variations faux-sens représentent presque la moitié des mutations identifiées (309 allèles) tandis que les variations entraînant un décalage du cadre de lecture aboutissant à un codon stop représente 31% des allèles identifiés (n=208). Environ un cinquième des variations sont des non-sens (121 allèles). Les autres variations mises en évidence sont des petites délétions ou insertions (27 allèles) ou des variations affectant l'épissage par exemple (non représenté).

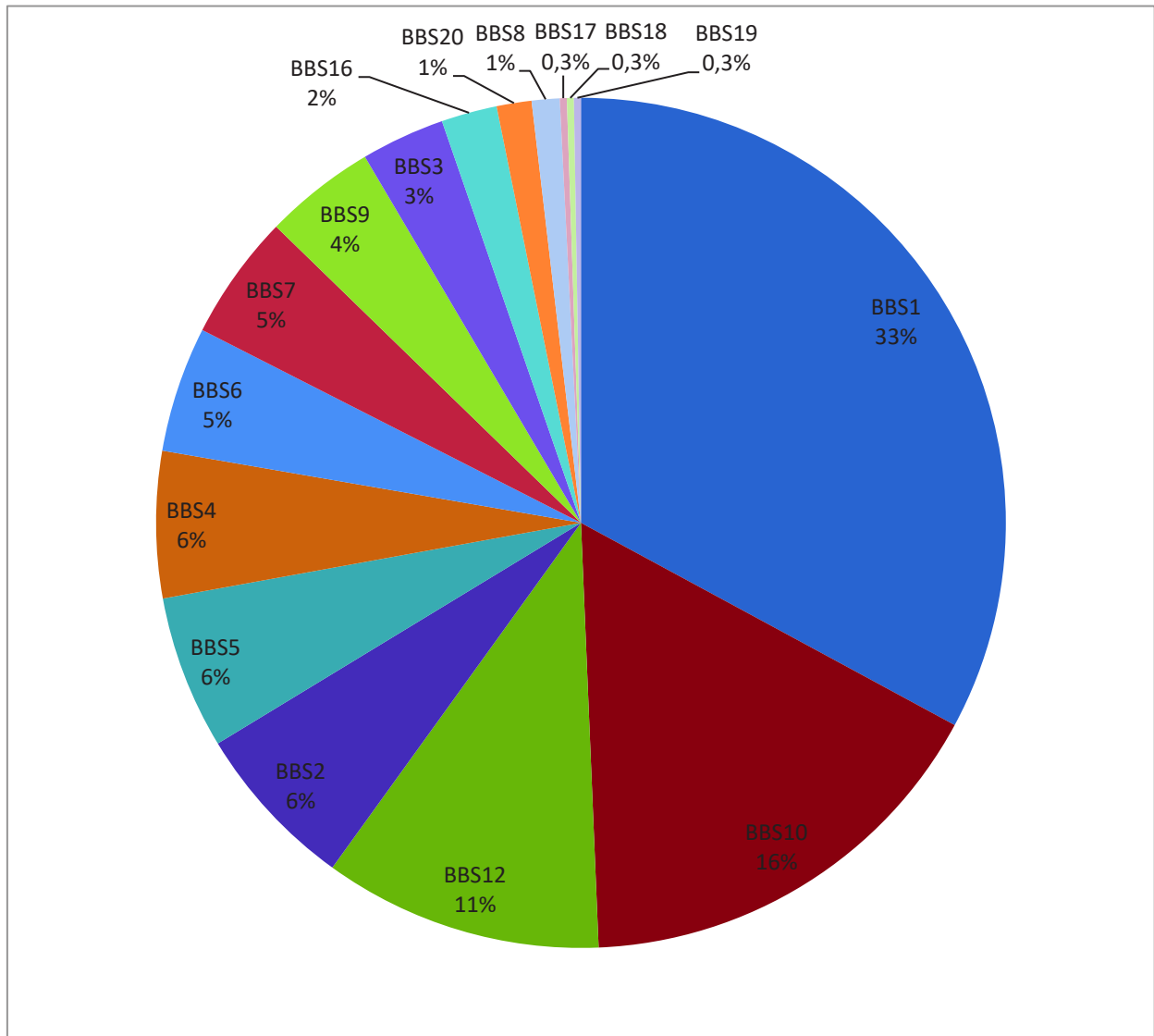


Figure 16 : Répartition des gènes responsables du BBS identifiés dans la cohorte.

Nous pouvons également noter dans cette cohorte BBS que 233 individus portent un variant pathogène à l'état homozygote soit environ 62% des cas index.

Le principal gène responsable de BBS est le gène *BBS1* avec 33,1% des diagnostics (124 cas index) suivi des gènes *BBS10* (16,5%, 62 cas index) et *BBS12* (10,7%, 40 cas index). La variation récurrente c.1169T>G, p.Met390Arg représente environ 64% (158) des allèles porteurs d'un variant pathogène sur le gène *BBS1*. Celle-ci est retrouvée à l'état homozygote chez 57 individus BBS.

Soixante-deux individus de la cohorte sont porteurs de deux variants dans le gène *BBS10*. Concernant la mutation récurrente située dans le gène *BBS10* (c.271dup, p.Cys91Leufs*5) compte pour environ 41% (51) des allèles porteurs de variants du gène *BBS10* et 16 individus la porte à l'état homozygote.

Parmi les 301 cas index restants, dont le diagnostic moléculaire n'est pas établi, nous pouvons noter que 148 d'entre eux ont bénéficié du séquençage du panel de gènes de ciliopathies et que 118 ont au moins bénéficié de la stratégie initiale (*BBS1* et *BBS10*).

On notera que des prélèvements parentaux étaient disponibles pour 313 patients sur les 769 cas index de la cohorte.

3. Les autres ciliopathies et leurs diagnostics différentiels :

Parmi tous les patients de la cohorte, un diagnostic moléculaire portant sur les diagnostics différentiels du BBS a été fait chez 28 individus (Tableau 6).

<i>AGT</i>	<i>MKS6</i>
<i>AHI1</i>	<i>NEK8/NPHP9</i>
<i>BT3GLCT</i>	<i>NPHP1</i>
<i>CNGA3</i>	<i>OFD1</i>
<i>CPLANE1</i>	<i>PKD1</i>
<i>FAM161A</i>	<i>PKHD1</i>
<i>FRAXA</i>	<i>RPGRIP1L</i>
<i>GLI3</i>	<i>TCF2</i>
<i>IFT140</i>	<i>TMEM231</i>
<i>IQCB1/NPHP5</i>	<i>TMEM67</i>
<i>IQCE</i>	<i>VPS13B</i>
<i>KIAA0586</i>	<i>VPS15</i>

Tableau 6 : Listes des gènes identifiés chez les 28 patients non-BBS.

B. Evènements génétiques rares :

L'analyse de cette cohorte m'a permis de mettre en lumière des événements génétiques considérés *a priori* comme rares voir même exceptionnels. Ainsi, je décrirai des disomies uniparentales, des variants d'apparence *de novo* et un nouvel effet fondateur.

1. Disomie uniparentale :

J'ai pu impliquer un phénomène de disomie uniparentale (UPD) chez 4 individus de la cohorte de ciliopathies avec un diagnostic moléculaire établi impliquant 4 gènes différents. La disomie uniparentale impliquait le chromosome 16 dans la moitié des cas, le chromosome 2 pour le patient 1 et le chromosome 4 pour le patient 2. L'origine parentale du chromosome impliqué était répartie de façon équilibrée avec une implication maternelle et paternelle à 50% respectivement (Tableau 7).

Patient	1	2	3	4
Gène	<i>ALMS1</i>	<i>BBS12</i>	<i>BBS2</i>	<i>IFT140</i>
Locus	2p13.1	4q27	16q13	16p13.3
Variation	c.6311_6321del, p.(Ile2104Thrfs*6)	c.1893_1894del, p.(Pro632Phefs*7)	c.175C>T, p.(Gln59*)	Duplication des exons 27 à 30
Transmission	Paternelle	Maternelle	Paternelle	Maternelle
Mécanisme	iUPD(2) complète	iUPD(4) complète	iUPD(16) complète	iUPD(16) partielle
Phénotype				
Rétinopathie pigmentaire	+	-	+	+
Anomalie rénale	-	+	+	+
Anomalie du SNC	-	+	+	-
Anomalie squelettique	-	+	+	+
Obésité	+	-	+	-
Anomalie cardiaque	+	-	-	-
Surdité	+	-	-	-
Autres	-	-	-	-

Tableau 7 : Description génotypique et phénotypique des patients porteurs d'une disomie uniparentale dans la cohorte.

La patiente 1 avait un phénotype compatible de syndrome d'Alström avec une dystrophie rétinienne, une surdité de perception bilatérale, une obésité et une atteinte cardiaque à type de dilatation ventriculaire gauche. Une variation pathogène c.6311_6321del, p.(Ile2104Thrfs*6) a été mise en évidence sur le gène *ALMS1* et correspond à une délétion de 11 nucléotides induisant l'apparition d'un codon STOP prématuré. L'analyse de ségrégation a retrouvé cette variation pathogène chez le père de la patiente mais pas chez sa mère. La réalisation d'une analyse des marqueurs microsatellites a confirmé la filiation. L'analyse par

SNP array a montré la présence d'une isodisomie de tout le chromosome 2 sur lequel est situé le gène *ALMS1* (Figure 17).

Le patient 2, un homme de 34 ans, a un phénotype associant une hyperéchogénicité rénale découverte en situation anténatale, une polydactylie postaxiale des mains et un retard moteur. Il est porteur du variant c.1893_1894del, p.(Pro632Phefs*7) à l'état homozygote sur le gène *BBS12*. L'analyse des marqueurs microsatellites a permis de s'assurer de l'identité des prélèvements et a montré la non-contribution de l'allèle paternel au niveau du marqueur FGA situé sur le chromosome 4 (Figure 19a) ainsi qu'au niveau de marqueurs spécifiques de la région entourant le gène *BBS12* (Figure 19b). La SNP array a mis en évidence une isodisomie de tout le chromosome 4 (Figure 18).

Le patient 3 est une femme de 34 ans ayant un BBS se manifestant par une hyperéchogénicité rénale en anténatal avec des reins polykystiques ayant évolué vers une insuffisance rénale, une rétinopathie pigmentaire associée à un nystagmus, une polydactylie postaxiale des 4 extrémités et un retard psychomoteur dans l'enfance. Le variant pathogène c.175C>T, p.(Gln59*) sur le gène *BBS2* a été retrouvé à l'état homozygote chez elle et est porté à l'état hétérozygote par son père exclusivement. Le mécanisme impliqué ici est une isodisomie complète du chromosome 16 (Figure 20).

Enfin, le dernier patient (patient 4) est une femme de 21 ans présentant une rétinopathie pigmentaire, une insuffisance rénale chronique sur néphropathie tubulo-interstitielle ayant nécessité une transplantation rénale, une petite taille et une brachydactylie. L'analyse par séquençage haut débit a mis en évidence une duplication homozygote en tandem des exons 27 à 30 du gène *IFT140* portant le diagnostic de syndrome de Saldino-Mainzer (77). Cette duplication n'a par la suite été retrouvée que chez la mère de la patiente. L'analyse des

microsatellites effectuée sur les échantillons d'ADN des deux parents et de la patiente confirme leur parenté. Le profil de l'analyse par SNP array évoque des plages d'hétéro- et d'isodisomie. Le gène *IFT140* se trouve dans la région 16p13.3 du chromosome correspond à une région d'isodisomie sur l'analyse par SNP array. Cela est en faveur du caractère pathogénique du mécanisme. En effet, en sachant que la mère de la patiente est asymptomatique, la région d'hétérozygotie ne peut pas être responsable d'un phénotype pathologique car le variant pathogène serait à l'état hétérozygote (Figure 21).

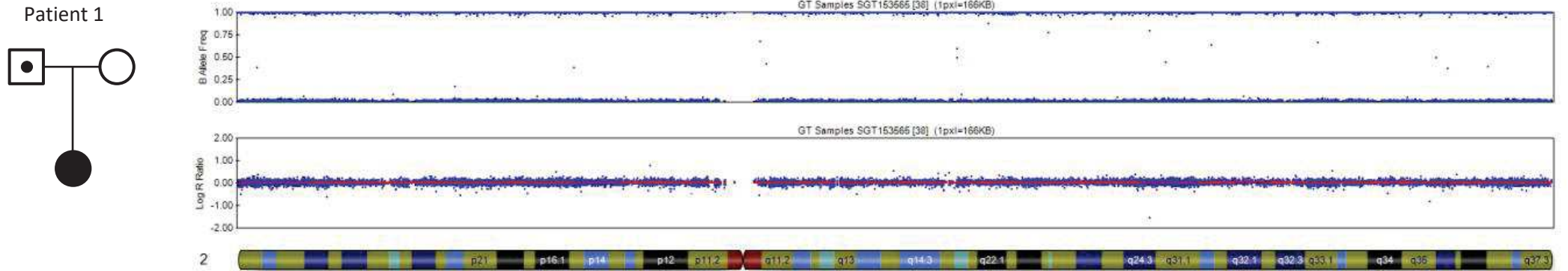


Figure 17 : Arbre généalogique et visualisation des données de SNP array du patient 1 porteur d'un variant homozygote dans le gène *ALMS1*.

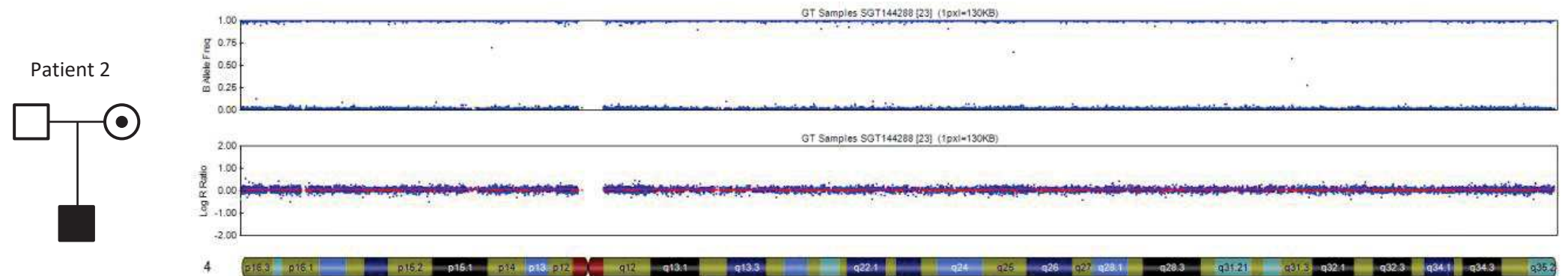


Figure 18 : Arbre généalogique et visualisation des données de SNP array du patient 2 porteur d'un variant homozygote dans le gène *BBS12*.

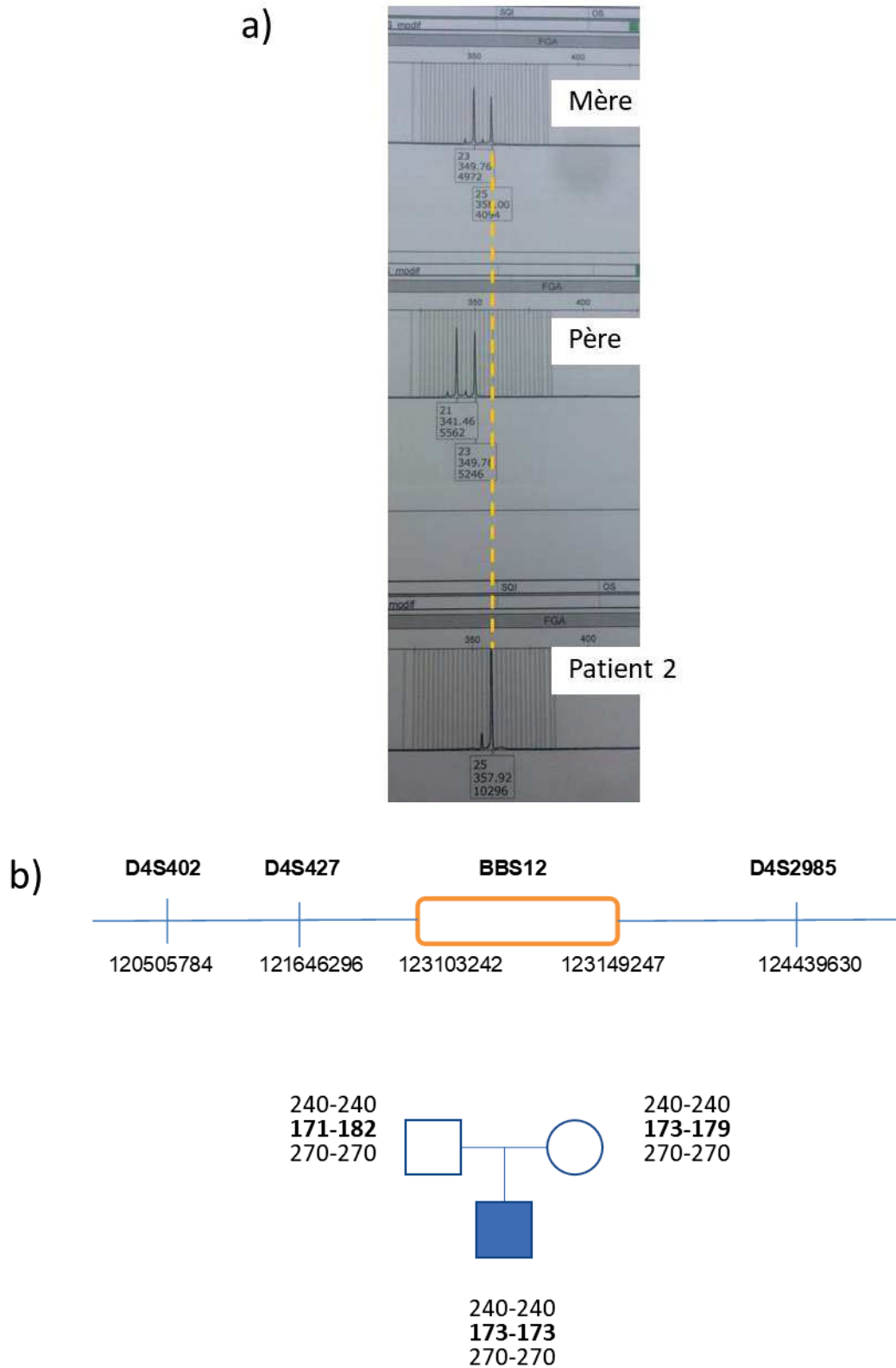


Figure 19 : Profils d'analyse des marqueurs microsatellites du patient 2 et de ses parents. Exemple du microsatellite FGA (a) et de trois marqueurs entourant le gène *BBS12* (b).

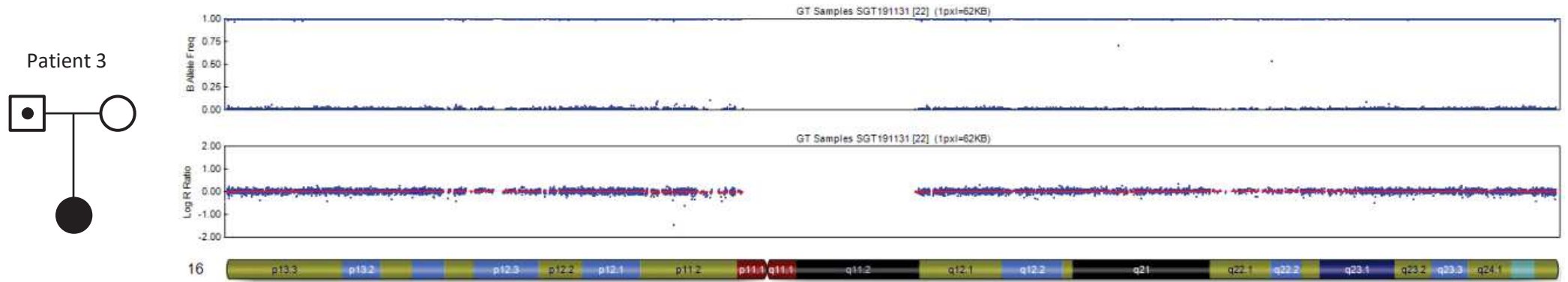


Figure 20 : Arbre généalogique et visualisation des données de SNP array du patient 3 porteur d'un variant homozygote dans le gène *BBS2*.

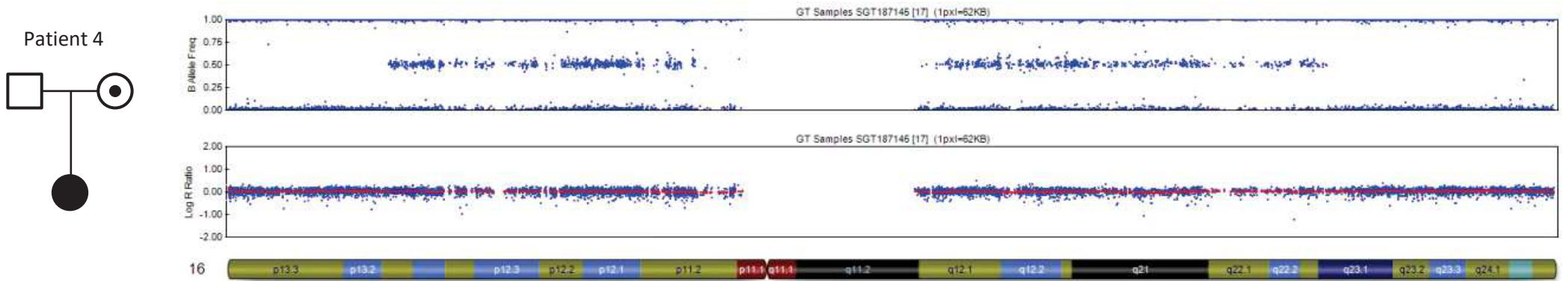


Figure 21 : Arbre généalogique et visualisation des données de SNP array du patient 4 porteur d'un variant homozygote dans le gène *IFT140*.

Au total, la mise en évidence de 2 disomies uniparentales dans des gènes de BBS porte la prévalence absolue de cet évènement à 0,5 % (2/377) des diagnostics moléculaires établis. Il est à noter que ce chiffre est peut-être sous-estimé car l'étude de ségrégation familiale a pu n'être réalisée que chez 193 des 377 individus avec un diagnostic moléculaire. En prenant en compte cette donnée, la prévalence d'une UPD dans la cohorte se situe entre 0,5 et 1% (2/193).

En ce qui concerne les patients avec un diagnostic moléculaire de syndrome d'Alström, 2% (1 patient) sont dus à la présence d'une disomie uniparentale. Ce chiffre est également à prendre avec des précautions du fait d'effectifs plus petits et de la même façon de l'absence de ségrégation familiale disponible pour tous les individus ayant un diagnostic moléculaire de syndrome d'Alström. En effet, les prélèvements parentaux sont disponibles pour 34 individus sur 50. La prévalence d'une UPD dans la cohorte des patients AS peut s'estimer entre 2 et 3% (1/34).

2. Variant *de novo* :

L'étude de cette cohorte a également permis d'objectiver la présence de variants de survenue *de novo* c'est-à-dire sans que l'un des parents soit porteur de ce variant sur le plan constitutionnel. J'ai identifié cinq patients dans ce cas-là au sein de toute la cohorte de ciliopathies. Parmi eux, deux femmes et un homme présentant un syndrome d'Alström et une femme et un fœtus avec un phénotype de BBS (Tableau 8).

Patient	5	6	7	8	9
Gène	<i>ALMS1</i>	<i>ALMS1</i>	<i>ALMS1</i>	<i>BBS1</i>	<i>BBS4</i>
Variante héritée	c.11654_11657del, p.(Asn3885Argfs*11)mat	c.2822T>A, p.(Leu941*)mat	c.286C>T, p.(Gln96*)pat	c.1169T>G, p.(Met390Arg)mat	c.220G>A, p.(Ala74Thr)mat
Variante de novo	c.10828C>T, p.(Gln3610*)dn	c.4714_4715dup, p.(Ser1573Thrfs*25)dn	c.1211C>G, p.(Ser404*)dn	c.1177C>T, p.(Arg393*)dn	c.883C>T, p.(Arg295*)dn
Allèle concerné par le variant de novo	Paternel	Paternel	Maternel	Paternel	Paternel
Age à la conception du parent transmetteur du variant de novo	45 ans	29 ans	32 ans	31 ans	NC
Phénotype					
Rétinopathie pigmentaire	+	+	+	-	+
Anomalie rénale	-	-	-	+	-
Anomalie du SNC	-	+	-	-	+
Anomalie squelettique	-	+	-	+	+
Obésité	+	+	-	+	+
Anomalie cardiaque	-	-	+	-	-
Surdité	+	+	+	-	-
Autres	Hypothyroïdie	-	-	-	-

Tableau 8 : Description génotypique et phénotypique des patients porteurs d'un variant *de novo* identifié dans la cohorte. NC : non connu.

Les patients 5, 6 et 7 présentent un AS et sont chacun hétérozygotes composites pour des variants pathogènes du gène *ALMS1* (Tableau 8 et Figure 22).

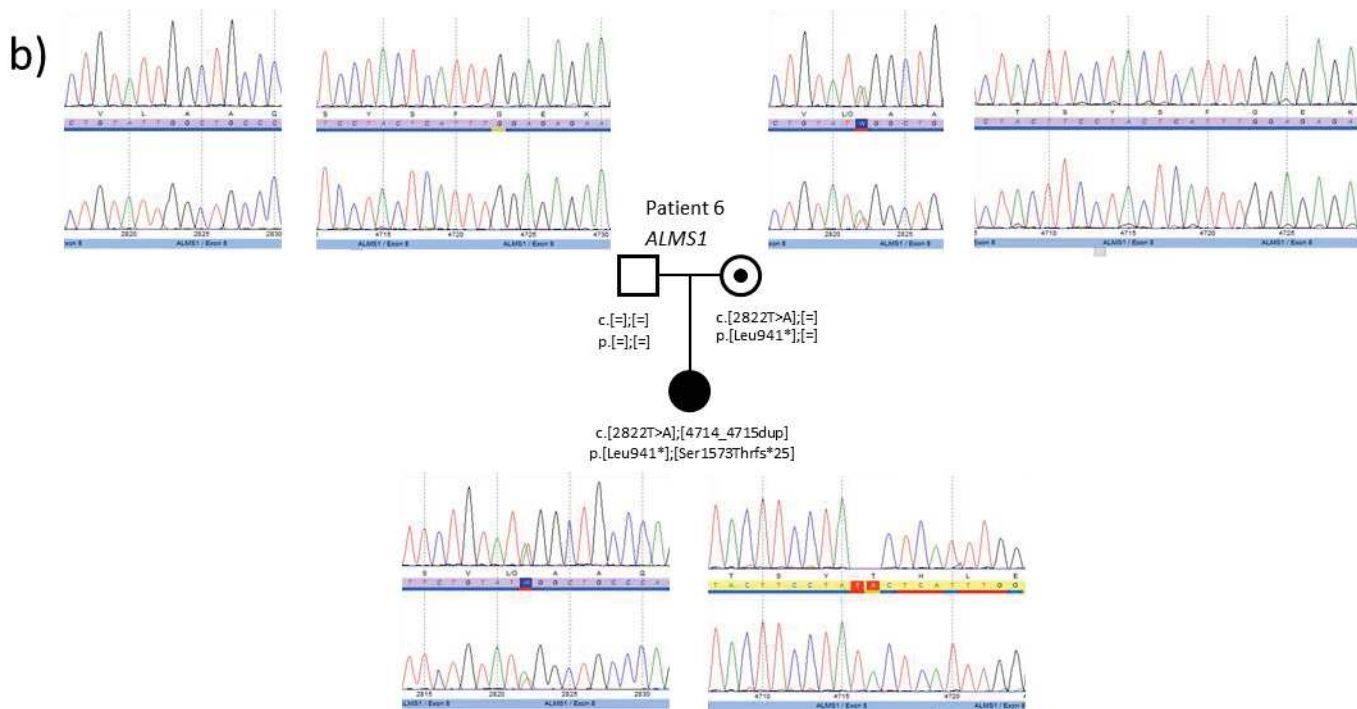
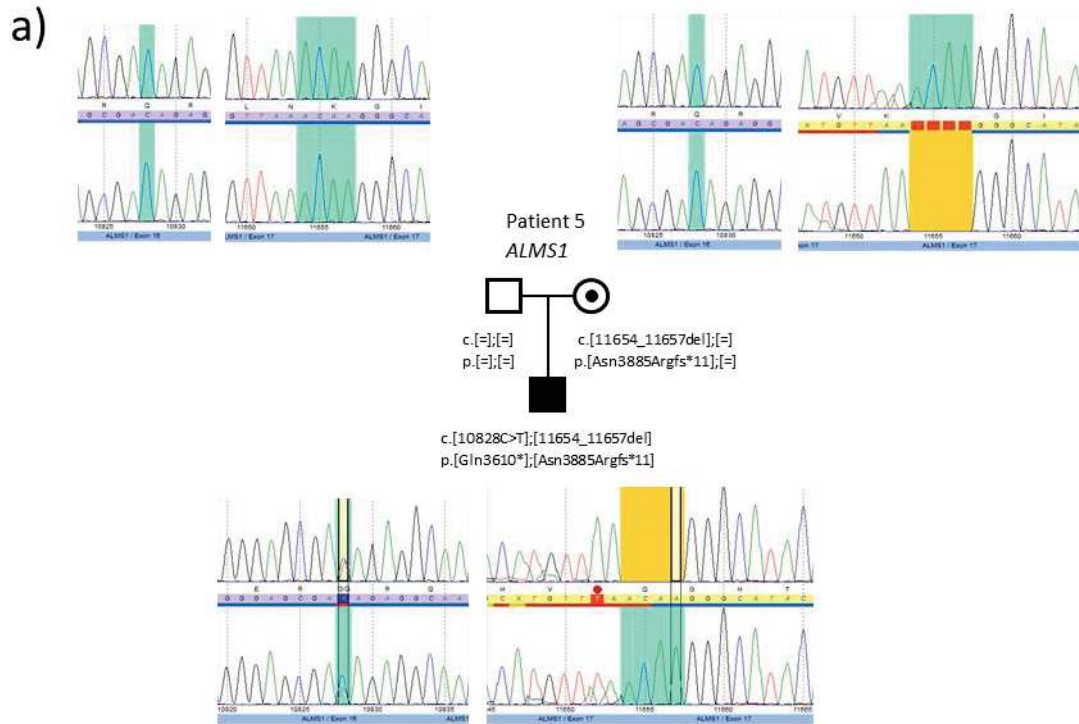
- Le patient 5 est un jeune homme âgé de 17 ans au moment du diagnostic moléculaire. Sur le plan ophtalmologique, il présente l'association d'un nystagmus et d'une rétinopathie pigmentaire. Son phénotype se complète par une obésité, une surdité appareillée et une hypothyroïdie.
- Le patient 6 est une enfant de 3 ans dont le tableau clinique comprend une dystrophie rétinienne, une hypoacousie, une obésité et un retard de développement. Sur le plan squelettique, on note une discrète brachydactylie.
- Le patient 7 est une jeune fille de 14 ans présentant un AS dont le phénotype ophtalmologique est atypique. Les symptômes visuels ont débuté à l'âge de 6 ans par une perte de la vision centrale et une photophobie. A ces signes, se sont associés un déficit auditif et une cardiomyopathie dilatée non progressive traitée. Son index de masse corporel ainsi que son développement psychomoteur sont normaux. Cette patiente a fait l'objet d'une publication (78) (Annexe 3).
- Le diagnostic moléculaire du patient 8 a été établi en période anténatale. Ce fœtus présentait des reins hyperéchogènes, une polydactylie postaxiale et des biométries supérieures au 97^e percentile. Devant cette association malformative, un diagnostic prénatal a été réalisé comprenant une analyse par séquençage haut débit du panel de gènes de ciliopathies. Deux variants pathogènes ont été mis en évidence dans le gène *BBS1*. Une interruption médicale de grossesse a été pratiquée.
- Enfin, le patient 9 est porteur de deux variants dans le gène *BBS4*. Cette femme de 26 ans au diagnostic moléculaire présente une rétinopathie pigmentaire associée à un nystagmus, une obésité morbide avec un index de masse corporel calculé à 46 kg/m²,

une polydactylie postaxiale unilatérale du membre supérieur et des troubles cognitifs à type de difficultés d'apprentissages et lenteur d'idéation.

Pour démontrer le caractère *de novo* des variants chez chacun de ces patients, nous avons effectué une étude de ségrégation familiale ainsi qu'éliminé une erreur d'identité sur chacun des prélèvements reçus en utilisant des marqueurs microsatellites. Les profils de séquençage Sanger ne sont pas en faveur d'une mosaïque somatique chez le parent a priori non transmetteur.

Pour 4 des 5 patients, l'allèle sur lequel est apparue cette variation pathogène *de novo* est d'origine paternelle. Les âges du parent transmetteur de l'allèle néo-muté varient de 29 ans à 45 ans.

Les patients 5 et 6 portent un variant tronquant hérité de leurs mères respectives ainsi qu'un variant tronquant apparu sur leurs allèles paternels (Figures 22a et 22b). Le patient 7 est le seul dont le variant *de novo* est apparu sur l'allèle qu'il a hérité de sa mère (Figure 22c). Son père lui a transmis un variant non-sens. Les patients 8 et 9 ont hérité de leurs mères un variant faux-sens et un variant tronquant est apparu sur l'allèle transmis par leurs pères (Figures 22d et 22e). Il est à noter que le variant c.220G>A du gène *BBS4* impact la dernière base de l'exon 4 (Figure 22e). Le séquençage de l'ARNm du gène a permis de confirmer que ce variant introduit une anomalie dans l'épissage du transcrit conduisant à la non-inclusion des exon 5 et 6 dans l'ARNm de la patiente.



3. Un effet fondateur dans le gène *ARL6/BBS3* :

Cette partie fait l'objet d'une publication (Annexe 4).

a) *Reclassification du variant NM_032146.4 : c.535G>A*

En 2012, l'équipe du Dr Jean Muller avait mis en évidence la variation NM_032146.4 : c.535G>A à l'état hétérozygote dans le gène *ARL6/BBS3* chez une patiente réunionnaise présentant un syndrome de Bardet-Biedl (79). A l'époque, en raison du manque d'arguments en faveur de sa pathogénicité, ce variant avait été classé en variant de signification inconnue (classe 3 de la classification ACMG (80)). En 2018, l'identification de ce même variant à l'état homozygote chez d'autres patients réunionnais a été l'occasion de reprendre des investigations afin de déterminer la pathogénicité de cette variation dans le syndrome de Bardet-Biedl. De l'ensemble de la cohorte, nous avons retenu 8 familles comptant pour 10 patients atteints de BBS et porteurs à l'état homozygote du variant c.535G>A (Figure 23 et 24).

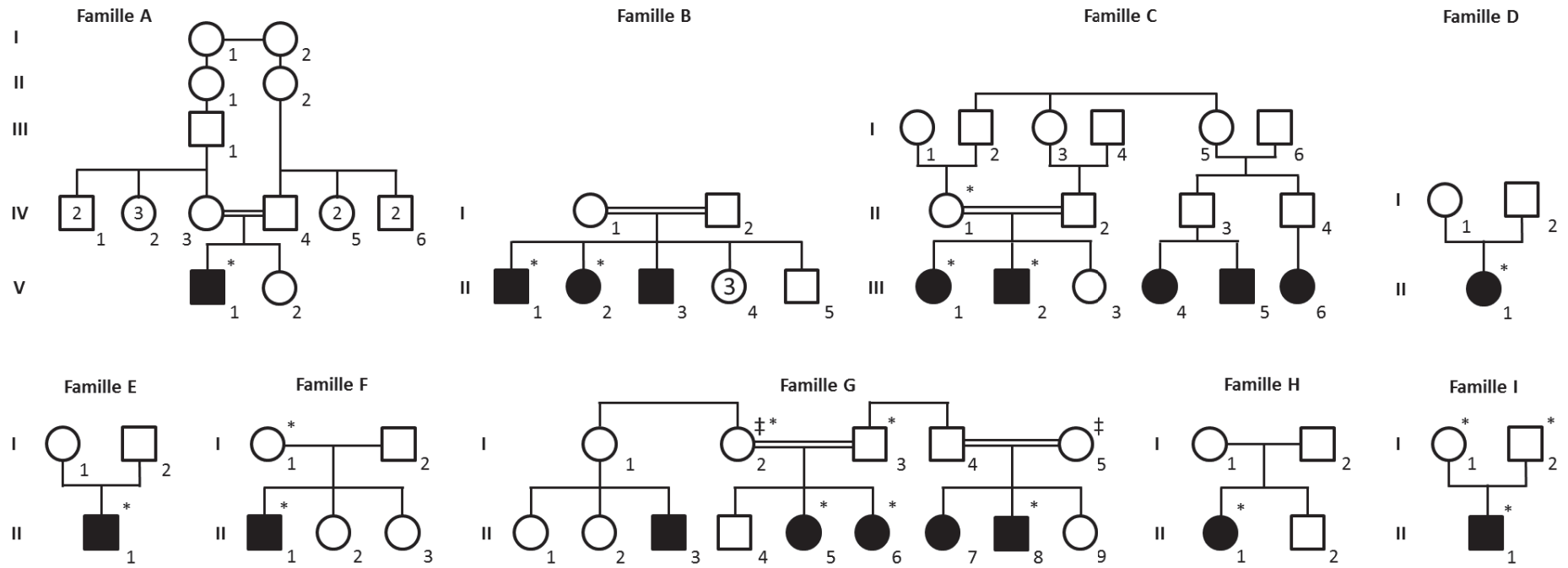


Figure 23 : Arbres généalogiques des 9 familles originaires de l'île de la Réunion (A à I). G-I.2 et G-I.5 sont cousines (‡). Les échantillons biologiques disponibles sont désignés par « * ».

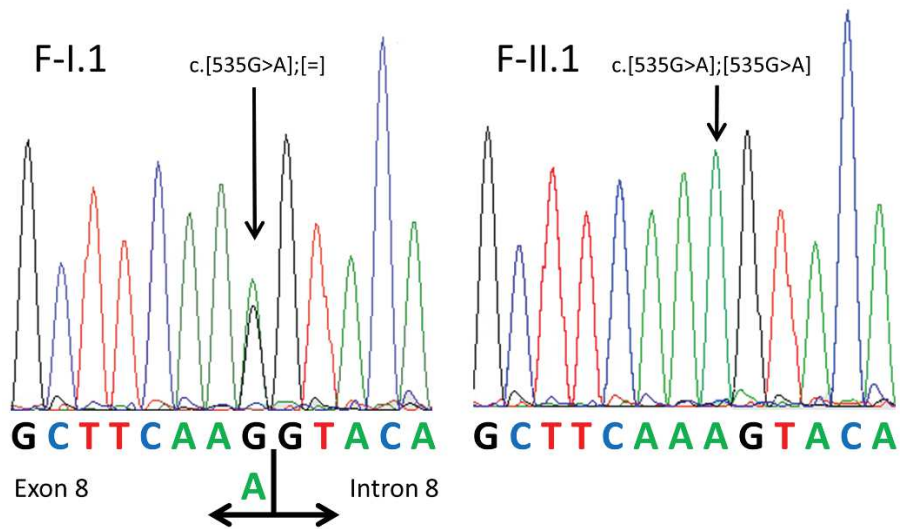


Figure 24 : Profil des séquences ADN des patients réunionnais F-I.1 et F-II.1.

b) Etude de l'effet de ce variant sur la structure de la protéine

ARL6

L'analyse génomique par séquençage haut débit du gène *ARL6/BBS3* a révélé la présence d'une substitution de la guanine en position 535 par une adénine. Plusieurs éléments peuvent nous orienter vers un effet pathogène ou non de ce variant.

En faveur du caractère plutôt bénin du variant : ce changement est prédit par le logiciel Alamut® pour entraîner la substitution d'un acide aspartique en asparagine au niveau de la protéine synthétisée. La distance de Grantham estimée à 23 sur une échelle de 0 à 215 indique un écart physico-chimique peu important entre ces deux acides aminés. Les outils de prédiction *in silico* de l'effet faux-sens de ce variant se montrent discordant avec un effet délétère pour SIFT (score : 0.02) et MutationTaster (prob : 1) et un effet bénin pour Polyphen (score : 0.117) (Tableau 9).

En faveur du caractère plutôt pathogène du variant : l'acide aminé impacté est moyennement conservé sur 13 espèces et se localise dans le domaine small GTPase de la protéine. D'autres outils de prédictions bioinformatiques renseignant sur l'effet de ce variant sur l'épissage du gène sont en faveur de l'abolition du site consensus d'épissage (MaxEntScan, NNSplice et Splice Site Finder) (Tableau 9).

	MES	NNS	SSF	MutationTaster	PolyPhen-2	SIFT
c.535G>A	-80%	-100%	-100%	Disease causing (proba: 1)	Benign (0.117/0.051)	Affect protein function (0.02)

Tableau 9 : Prédications des effets du variant c.535G>A sur la fonction de la protéine ARL6 par les outils bioinformatiques MaxEntScan (MES), NNSplice (NNS) et Splice Site Finder (SSF) pour l'effet sur l'épissage et MutationTaster, PolyPhen-2 (HumDiv/HumVar : sensibilité de 0,93 et une spécificité de 0,86) et SIFT pour l'effet faux-sens.

c) Etude de l'épissage de l'ARN messenger du gène ARL6/BBS3

Une information importante est donnée par les outils de prédiction de l'effet de ce variant sur l'épissage de l'ARN messenger de *ARL6/BBS3*. Nous pouvons remarquer que le nucléotide touché par cette substitution est le dernier de l'exon 8 et est très conservé au cours de l'évolution. En effet, cette variation est prédite pour impacter le site donneur d'épissage de l'ARNm en entraînant son abolition. Afin de démontrer cet effet, nous avons séquencé l'ARN messenger extrait des fibroblastes de peau du patient F-II.1. Nous avons alors observé l'absence de l'exon 8 sur les transcrits *ARL6/BBS3* de ce patient (Figure 25). Les profils d'électrophorèse montrent un fragment plus court chez le patient comparé au contrôle (Figure 26). Il n'y a pas de deuxième pic pouvant laisser suggérer la présence d'une synthèse de l'ARNm de la séquence normale.

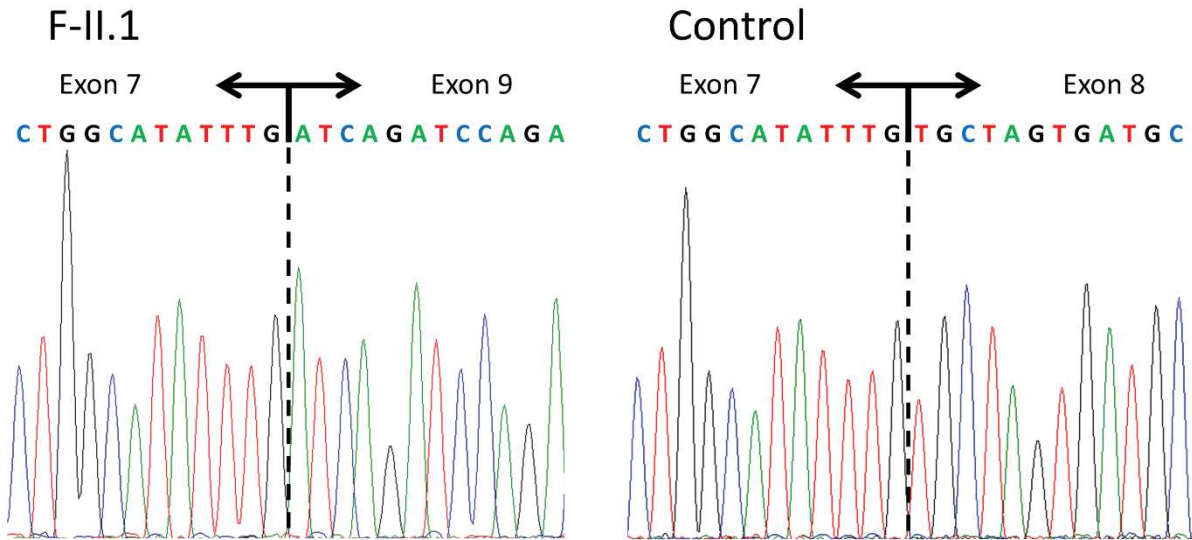


Figure 25 : Profil de séquences de l'ARNm du gène *ARL6/BBS3* chez le patient F-II.1 et un contrôle.

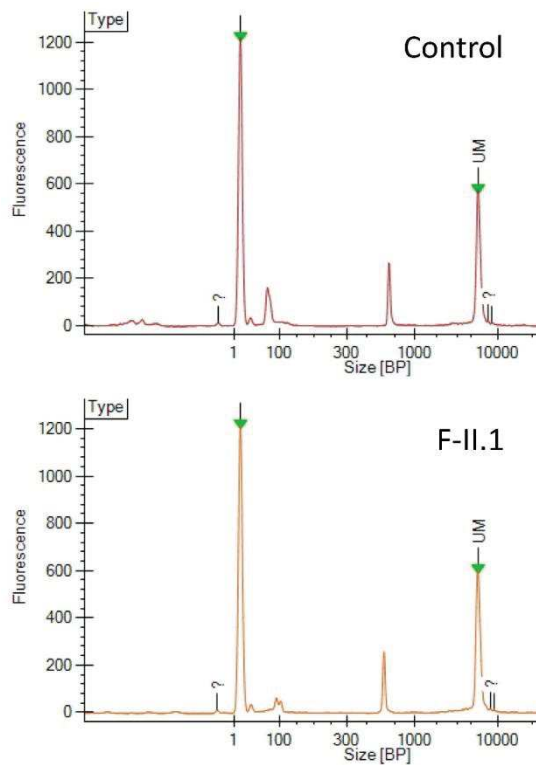


Figure 26 : Profil d'électrophorèse capillaire d'un témoin et du patient F-II.1 porteur du variant c.535G>A.

Nous avons donc déduit de cette étude fonctionnelle que ce variant a un impact délétère sur le transcrit *ARL6/BBS3* et donc sur la protéine synthétisée en provoquant un saut de l'exon 8 lors de l'épissage du transcrit. En combinant tous ces éléments, nous pouvons reclasser ce variant comme pathogène (classe 5) et éditer la nomenclature correspondante suivante : NM_032146.5(*ARL6*):c.535G > A, r.480_535del, p.(Cys160*).

d) Etude de génotypage

Au sein de notre cohorte, nous avons dénombré 20 individus provenant de 16 familles différentes et originaires de l'île de la Réunion. Le diagnostic moléculaire a été établi chez 13 individus de 9 familles distinctes. L'un des patients, âgé de 9 mois et présentant une polydactylie et une malformation rénale, est hétérozygote composite pour deux variants du gène *BBS10* (c.[271insT];[1016T>A], p.[Cys91Leufs*5];[(Val339Asp)]). De façon surprenante, les 12 autres individus sont porteurs à l'état homozygote du variant c.535G>A. Âgés de 8 à 43 ans, ils présentent tous un phénotype typique de BBS comprenant de manière variable une rétinopathie pigmentaire (11/12), une obésité (10/12), une polydactylie (8/12 dont 2 polydactylies méso-axiale) et des difficultés d'apprentissage (8/12) (Tableau 10). La présence de ce variant porte la part des diagnostics moléculaires liés au gène *ARL6/BBS3* à 3% des patients BBS dans notre cohorte. Cette fréquence élevée ainsi que l'origine géographique commune entre ces patients nous a fait suspecter un effet fondateur de ce variant dans cette population.

Famille Individu	A V.1	B			C		D	E	F	G					H	I
	V.1	II.1	II.2	II.3	III.1	III.2	II.1	II.1	II.1	II.3	II.5	II.6	II.7	II.8	II.1	II.1
Gène	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS3</i>	<i>BBS10</i>
Âge (années)	14	42	43	ND	27	23	20	24	18	NA	26	18	5	Naissance	8	9 mois
Phénotype																
Rétinopathie pigmentaire (HP:0000580)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-
Polydactylie post-axiale (HP:0100259)	-	-	-	+	1	1	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Obésité (HP:0001513)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-
Diabète (HP:0000819)	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Hypogonadisme (HP:0000135)	ND	ND	ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	-	ND	ND	ND
Déficit cognitif (HP:0100543)	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-
Anomalie rénale (HP:0000077)	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Hypertension (HP:0000822)	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Autres	-	-	Surdité	-	-	-	Maladie de Hirschsprung, cataracte, scoliose	Asthme	Asthme	-	-	-	-	-	Asthme	-

Tableau 10 : Description phénotypiques des patients originaires de l'île de la Réunion dans la cohorte. 1 indique une polydactylie méso-axiale. ND : non disponible.

Afin de tester notre hypothèse d'un effet fondateur de ce variant, nous avons génotypé 6 des 12 individus en utilisant la même puce de SNP array que précédemment (Tableau 11). Au premier abord, nous pouvons remarquer les larges plages d'homozgotie entourant la localisation du gène *ARL6/BBS3*. A l'aide de l'outil bioinformatique PLINK, nous avons déterminé que ces zones d'homologie s'étendent de 4,8 à 67 Mb. La région minimale commune entre ces 6 individus a été calculée à environ 3,8 Mb (Tableau 12).

Famille	Individu	Méthode d'analyse génétique	SNP array réalisée
A	V.1	NGS	Oui
B	II.1	Sanger	Non
B	II.2	NGS	Oui
C	III.1	NGS	Oui
C	III.2	Sanger	Non
D	II.1	Sanger	Oui
E	II.1	NGS	Oui
F	II.1	NGS	Oui
G	II.5	Sanger	Non
G	II.6	Sanger	Non
G	II.8	NGS	Non
H	II.1	Sanger	Non
I	II.1	Sanger	Non

Tableau 11 : Détails des derniers examens génétiques réalisés chez les individus porteurs du variant c.535G>A.

Famille	Individu	Chromosome	Début	Fin	Taille (bp)
A	V.1	3	71,684,904	139,274,323	67,589,419
B	II.2	3	76,164,330	106,405,877	30,241,547
C	III.1	3	75,392,157	106,405,877	31,013,720
D	II.1	3	71,794,407	98,924,050	27,129,643
E	II.1	3	86,222,845	116,847,881	30,625,036
F	II.1	3	95,102,007	99,914,139	4,812,132
Région commune		3	95,102,007	98,924,050	3,822,043

Tableau 12 : Régions d'homologie identifiées sur le chromosome 3 chez les 6 individus génotypés. Les coordonnées font référence à la version GRCh37 du génome.

e) Etude généalogique

L'île de la Réunion est une région d'Outre-mer d'une superficie de 2 512 km² située dans l'océan Indien entre l'île Maurice et Madagascar. Formée sur un « point chaud », l'île comprend deux massifs volcaniques, le Piton des Neiges et le Piton de la Fournaise, séparant l'île en un secteur littoral où s'est installée la majorité de la population et un secteur montagneux au relief accidenté.

Les Portugais sont les premiers européens à découvrir l'île et vont la baptiser Mascarenhas, du nom du navigateur portugais Pedro de Mascarenhas. En 1638, les Français, par le biais de la Compagnie des Indes Orientales, prennent possession de l'île. Ce sont tout d'abord douze mutins exilés de Madagascar qui viennent s'installer sur l'île en 1646 puis le peuplement commence réellement en 1663. L'île est alors une colonie française appelée Bourbon (81). Tous ces éléments montrent la complexité de l'histoire de cette île et néanmoins de nombreux registres sont disponibles permettant ainsi de retracer la grande majorité de la généalogie des réunionnais. Ainsi, j'ai pu collaborer avec une généalogiste qui a pu reconstituer un arbre généalogique permettant de relier les 8 familles par un couple ancestral commun formé en 1752 (Figure 27).

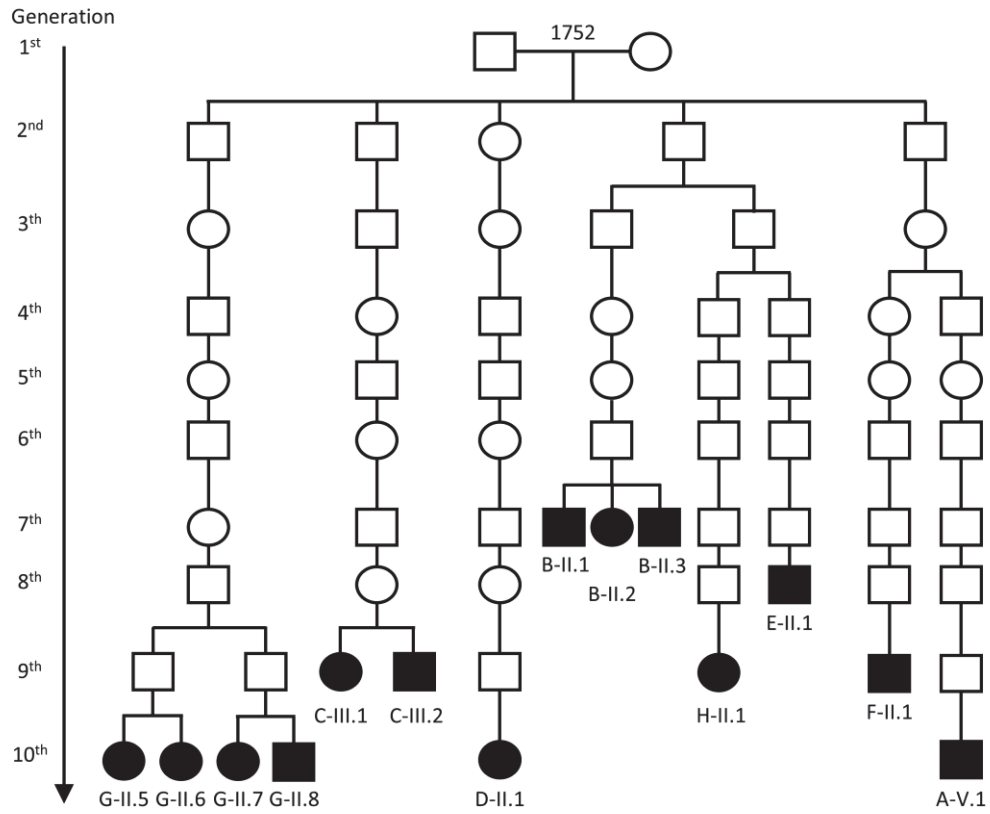


Figure 27 : Reconstitution de la généalogie des individus porteurs du variant c.535G>A.

V. Discussion

Dans ce travail, je me suis intéressée à l'étude d'évènements génétiques rares observés dans la cohorte strasbourgeoise de patients avec suspicion de ciliopathie. Cette cohorte est probablement la cohorte de patients BBS et AS la plus large au niveau international. Bien que l'analyse complète de cette cohorte ne fasse pas l'objet de ce mémoire j'ai néanmoins pu en apprécier certaines caractéristiques. On remarque notamment que 47% des diagnostics moléculaires de BBS sont établis chez des patients ne répondant pas strictement aux critères de Beales (Figure 14). Cette proportion importante ouvre des perspectives notamment sur une révision des critères cliniques du BBS. Ceci permettrait de ne pas exclure en première intention certains patients avec un phénotype moins sévère du BBS.

Cette cohorte, représentative des données déjà rapportées dans la littérature en termes de taux diagnostique et répartition des mutations dans les BBS et AS notamment (Figures 15 et 16, (29,39)), m'a permis d'étudier des évènements génétiques rares. Je me suis focalisée sur la disomie uniparentale (UPD), la survenue d'un variant *de novo* en trans d'un variant hérité et un effet fondateur.

Les disomies uniparentales sont des mécanismes génétiques dont la fréquence est mal connue. En dehors de tout contexte pathologique, leurs fréquences a d'abord fait l'objet d'estimations sur l'étude de produits de fausses couches (43) ou d'embryons (82). Dans ces cas-là, la présence d'une UPD représente moins de 0,5% des cas. Récemment, une étude en population générale sur plus de 4 millions de personnes sur des données de génomes a estimé cet évènement à 1 personne sur 2000 (53). Cette prévalence dans la population générale est également en faveur du caractère non pathologique des UPD dans une grande majorité des cas.

Cependant, la fréquence de cet évènement peut drastiquement augmenter quand on le recherche dans un contexte pathologique particulier. C'est par exemple le cas du syndrome de Prader-Willi où ce mécanisme peut représenter jusqu'à 30% des diagnostics (48,52) ou encore le syndrome de Kagami-Ogata causé dans 60% des cas par une UPD(14)pat (83). Dans notre cohorte, nous avons pu retrouver un taux de prévalence de 0,5 à 1% dans le BBS et de 2 à 3% dans le syndrome d'Alström en prenant en compte ou non le nombre de patients pour lesquels une ségrégation parentale avait été effectuée.

Par ailleurs, la fréquence des UPD n'est pas la même pour tous les chromosomes. L'iUPD(16) est la plus fréquemment retrouvée en raison du mécanisme sous-jacent de son apparition qui est fréquent : les erreurs de méiose I conduisant à une trisomie 16 et favorise les mécanismes de « rescue » (84). De façon intéressante, 2 des 4 UPD mises en évidence dans notre cohorte concernent le chromosome 16 ce qui viendrait conforter les précédentes données. Cette information est d'autant plus intéressante que les gènes *BBS2* et *IFT140* se situent sur le chromosome 16. La fréquence d'une UPD dans ces ciliopathies pourrait être importante et nécessiter une attention particulière au moment du diagnostic moléculaire en recommandant d'autant plus vivement la nécessité d'une ségrégation parentale. De façon plus générale, tout autre gène de transmission autosomique récessive situé sur le chromosome 16 mériterait cette précaution. Par ailleurs, la présence d'une isodisomie uniparentale peut soulever la question du risque de révélation d'une autre maladie autosomique récessive ce qui pourrait modifier la prise en charge future du patient.

De nombreuses études ont permis d'associer l'âge maternel élevé comme facteur de risque d'apparition d'une UPD notamment du fait des mécanismes inhérents à la méiose féminine (48,53). Dans notre cohorte, les UPD identifiées sont réparties de façon égale entre les

chromosomes maternels et paternels. Du fait d'un effectif trop faible et de la rareté de cet évènement, nous n'avons pas pu mettre en exergue de surreprésentation de cet évènement en fonction de l'origine parentale.

Devant la fréquence non négligeable de cet évènement dans notre cohorte se pose la question de la prévalence de cet évènement dans d'autres maladies récessives. La connaissance de cette fréquence nous rendrait plus vigilant face à ce type de mécanisme lors de nos analyses génétiques notamment à l'heure du séquençage à très haut débit. A ce jour, les outils bioinformatiques d'analyse ne sont pas optimisés pour la détection des disomies uniparentales même si des efforts bienvenus sont alloués à la détection de ces phénomènes comme par exemple sur les données d'exomes (85). Il incombe donc au biologiste d'être en mesure d'éviter ce piège diagnostique.

Autre évènement rare rencontré dans cette cohorte : la survenue d'un variant pathogène *de novo* dans une maladie de transmission autosomique récessive. En soi, la mise en évidence d'un variant *de novo* n'est pas quelque chose de rare. Les données de la littérature rapportent un taux de mutation *de novo* dans le génome humain compris entre 1 et $1,8 \times 10^{-8}$ par nucléotide et par génération (55,56). Des systèmes protéiques sont dédiés au repérage puis à la correction de ces erreurs mais chaque système ayant des limites, certains changements nucléotidiques ne sont pas corrigés. Ainsi, chaque individu est porteur de moins de 90 variants *de novo* sur les 4 à 5 millions de variants identifiés lors du séquençage d'un génome. Ces variants *de novo* n'ont en général pas d'impact majeur sur le développement de l'individu et participent à la diversité génétique de la population. Cependant, l'une de ces variations peut impacter une séquence codante ou régulatrice d'un gène ayant pour conséquence sa

dysfonction. Cela est par exemple le cas des maladies à transmission autosomique dominante comme la déficience intellectuelle où le caractère *de novo* d'un variant est un critère majeur dans le diagnostic moléculaire. Dans les maladies autosomiques récessives, la configuration habituelle est la transmission d'un variant pathogène par chacun des deux parents. Les variants *de novo* contribuant à une maladie autosomique récessive ont rarement été rapportés et leur fréquence est considérée comme faible. En effet, 2 études intégrant le séquençage d'exome de plus de 3 000 individus pour Retterer *et al.* (86) ou 2 000 cas pour Yang *et al.* (47) n'ont pas rapporté le moindre variant *de novo* dans les maladies à transmission autosomiques récessives alors qu'elles représentaient près d'un tiers de leurs cohortes. Les quelques que rares cas de variants *de novo* dans des maladies récessives sont rapportés de façon isolée comme dans l'étude de Black *et al.* décrivant la combinaison d'un variant hérité et d'un variant *de novo* comme cause d'un syndrome d'Ellis-van Creveld et d'un syndrome de Fraser parmi les 9 familles explorées par séquençage d'exome en trio dans leur cohorte de malformation foetale sévère (87). Dans notre cohorte, j'ai pu démontrer la présence d'un tel évènement dans 0,5% des patients BBS et 6% des patients AS chez qui la ségrégation familiale a pu être réalisée. Ces chiffres sont par ailleurs peut-être sous-estimés du fait de l'absence de ségrégation parentale réalisée chez tous les patients avec un diagnostic moléculaire. Ainsi, les variants *de novo* représentent 1% des diagnostics de BBS avec ségrégation familiale et jusqu'à 9% des AS avec ségrégation familiale. Les variants *de novo* pourrait contribuer à une part non négligeable des diagnostics moléculaires des pathologies autosomiques récessives. De façon intéressante, dans notre cohorte, l'allèle portant le variant *de novo* est d'origine paternel dans 4/5 des cas. Cette donnée est concordante avec plusieurs études antérieures montrant un taux de variations ponctuelles *de novo* transmises par les pères plus élevé que pour les mères (88,89).

L'une des limites à émettre dans l'étude de la ségrégation parentale réside dans le fait de ne pas pu avoir détecté le variant chez le parent en raison d'une mosaïque somatique ou germinale faible. L'analyse par Sanger n'est pas sensible à un taux de mosaïcisme inférieur à environ 20 %. On pourrait essayer d'augmenter cette sensibilité en passant par un séquençage à haut débit avec une forte profondeur de séquençage mais cela ne serait pas rentable en termes de coût et de temps de réalisation. La démonstration de l'existence d'un mosaïcisme peut également passer par l'analyse d'un autre tissu que le sang mais avec alors la prise en compte de contraintes supplémentaires. L'analyse génétique à partir de cultures de fibroblastes impose la réalisation d'une biopsie cutanée qui reste un acte invasif à mettre en balance avec le bénéfice apporté de cette analyse. La question de la mosaïque germinale est également un sujet de débat récurrent au sein de la communauté des généticiens. L'estimation d'une mosaïque germinale reste théorique quoiqu'elle pourrait être réalisée si le variant en mosaïque est hérité du père. Dans ce cas, une analyse sur spermatozoïdes est théoriquement possible. Cependant, la lourdeur de cette étude ne permet pas à l'heure actuelle de proposer cette possibilité de manière systématique. De plus, il faudrait que cela ait un impact bénéfique pour le couple demandeur.

Après avoir posé un diagnostic moléculaire dans une pathologie rare, se pose souvent la question du conseil génétique et notamment du risque de récurrence de la maladie lors d'une nouvelle grossesse. Pour répondre à cette question, il est nécessaire de connaître le mode de transmission des variations pathogènes identifiées chez le cas index mais également par quels mécanismes elles sont apparues. L'étape de ségrégation parentale est alors indispensable. Quelques indices peuvent également nous orienter. La mise en évidence d'un variant homozygote dans un gène sans variant récurrent connu et sans notion de consanguinité peut être évocateur d'une UPD. Si la ségrégation parentale ne concorde pas avec les données

génomiques du cas index alors qu'un problème d'identitovigilance a été éliminé, il convient de prouver l'apparition *de novo* du variant.

Dans le cas général d'un mode de transmission autosomique récessif où chacun des deux parents a transmis un variant pathogène, le risque de récurrence est de 25% par grossesse. Ce risque est considérablement réduit lorsque que l'un des variant n'est pas directement hérité de l'un des parents.

Les UPD sont des évènements rares liés à une mauvaise ségrégation chromosomique ou à des mécanismes de recombinaison lors de la méiose. Certains auteurs associent donc le risque de récurrence d'une UPD à celui d'un variant *de novo* devant la rareté de celle-ci (83). Dans le cas où le risque de récurrence est en plus fonction d'un mode autosomique récessif, cela fait considérablement réduire le risque d'un nouvel enfant atteint.

De façon consensuel, le risque de récurrence d'un variant *de novo* est lié au risque d'une mosaïque germinale chez un parent et donc estimé à 1%. Cependant, certaines études ont montré un taux de mosaïcisme très variable en fonction de la pathologie étudiée allant de 5% à plus de 10% (55,90). Møller *et al.* ont, par exemple, identifié près de 7% de parents porteurs d'une mosaïque d'un variant pathogène dans un gène d'épilepsie. La fréquence de l'allèle porteur variait de 0,8 à 29% selon les individus (91). En cas de mosaïque germinale chez un parent, le risque de récurrence de la maladie dans une fratrie pourrait être de presque 50% pour une maladie autosomique dominante.

Ces deux cas particuliers ont un impact majeur sur le conseil génétique qui sera dispensé au couple. D'un risque classiquement établi à 25% de récurrence de la pathologie pour chaque prochaine grossesse, celui-ci passe au risque de récurrence d'une UPD ou d'un variant *de novo*. Même si cela fait grandement tomber ce risque, il reste difficile à estimer avec précision

notamment dans le cas d'un variant *de novo* sans estimation précise d'une possible mosaïque germinale. Cependant, cette diminution du risque peut faire reconsidérer le choix du couple de recourir à un diagnostic prénatal ou encore préimplantatoire pour une prochaine grossesse. En effet, le risque de récurrence de la pathologie devra alors être mis en balance avec le risque de fausse couche estimé à moins de 1% lié au geste invasif que représente un diagnostic prénatal.

Nous venons de voir deux situations qui peuvent compliquer le diagnostic moléculaire de maladies autosomiques récessives mais finalement réduire le risque de récurrence de la pathologie au sein de la famille. Dans la dernière partie de ce travail, j'ai, au contraire, pu mettre en lumière une situation représentant un avantage stratégique pour le diagnostic. En reprenant les investigations concernant le variant c.535G>A dans le gène *ARL6/BBS3*, nous avons confirmé l'impact pathogène de ce variant sur l'épissage de l'ARN messager de ce gène. Le saut de l'exon 8 du gène lors de l'épissage de l'ARN apparaît comme le mécanisme pathogène de ce variant. L'effet « faux-sens » paraît quant à lui peu probable au vu de l'absence d'ARN ayant une taille compatible avec un ARN complet du gène sur le profil électrophorétique (Figure 26). A partir de l'observation d'une forte prévalence de ce variant dans la population réunionnaise, j'ai investigué ce phénomène grâce notamment au génotypage des patients porteurs de ce variant.

L'île de la Réunion, par sa situation géographique faisant d'elle un isolat génétique ainsi que par son histoire de peuplement unique, crée un environnement favorable à l'étude des maladies récessives. En rassemblant les données génétiques de 12 individus provenant de 8 familles réunionnaises porteurs à l'état homozygote du variant c.535G>A dans le gène

ARL6/BBS3, nous avons démontré la présence d'un effet fondateur de ce variant dans cette population. L'âge de l'ancêtre commun le plus récent a été estimé à environ 8 générations par analyse bioinformatique et confirmé par l'étude généalogique disponible sur l'île ayant identifié un couple ancestral marié en 1752 (Figure 27). La prévalence du BBS sur l'île de La Réunion est alors estimée à environ 1 personne sur 45000 à 1 personne sur 66000. Le gène *ARL6/BBS3* est donc le gène de BBS majoritaire sur l'île de la Réunion. Comme cela a déjà pu être établi dans d'autres régions du monde (11,12), cette prévalence est largement augmentée dans cette population. L'identification d'effets fondateurs pour d'autres variants du BBS est pour nous une aubaine dans notre stratégie diagnostique. Cibler un ou deux variants spécifiques d'une population donnée en fonction de l'origine géographique du cas index est avant tout un gain de temps pour le patient. Un diagnostic moléculaire rapide permet la mise en place d'une prise en charge et d'un conseil génétique adaptés précoces. D'un point de vue socio-économique, cette stratégie est également plus attractive en termes de rapport coût-efficacité. Cette démonstration de l'effet fondateur nous a donc permis de modifier la stratégie diagnostique du laboratoire (Annexe 5).

Par ailleurs, la présence du même variant chez plusieurs patients partageant le même environnement génétique créé un contexte idéal pour étudier les variations phénotypiques entre les patients. Parmi tous les patients réunionnais porteurs du variant fondateur de *ARL6/BBS3*, nous avons observé des phénotypes homogènes et typiques du BBS avec la présence d'une rétinopathie pigmentaire, d'une obésité, d'une polydactylie et d'un déficit cognitif.

VI. Conclusion

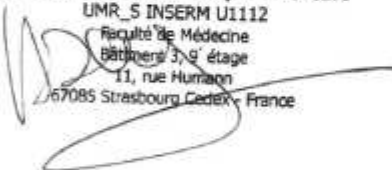
Les ciliopathies sont des pathologies génétiques rares majoritairement de transmission autosomique récessive dont le diagnostic moléculaire reste un défi du fait de leur hétérogénéité phénotypique et génétique. La recherche de deux variants hérités (hétérozygotes composites ou bien homozygote) comme on s'y attendrait dans ces pathologies peut être un avantage en comparaison des pathologies à transmission dominante qui reposent sur la mise en évidence d'un seul variant. Néanmoins, certaines situations a priori très rares voire exceptionnelles comme la disomie uniparentale ou la survenue d'un variant pathogène *de novo* viennent complexifier l'analyse de certaines familles. Dans notre cohorte de patients BBS, ces événements ont été retrouvés à une fréquence non négligeable. Ainsi, lors de l'analyse par séquençage à très haut débit en première intention d'un trio, il est important de garder en tête ces situations qui sont des pièges diagnostiques afin de ne pas passer à côté du variant pathogène causal.

Dans certains cas, comme celui décrit sur la cohorte BBS sur l'île de la Réunion, une fois identifiée, la situation peut se révéler être un véritable avantage. En effet, la mise en évidence d'un effet fondateur dans le gène *ARL6/BBS3* chez ces patients, nous a permis en outre de préciser la prévalence de cette maladie (estimée entre 1 sur 45 000 et 1 sur 66 000 personnes) dans cette région du monde, mais surtout d'adapter notre exploration génétique de ces patients en ciblant spécifiquement une zone du gène. Le gène *ARL6/BBS3* est ainsi un gène majeur du syndrome de Bardet-Biedl sur l'île de la Réunion. Le séquençage du gène *ARL6/BBS3* est

maintenant réalisé en première intention quand l'origine réunionnaise est connue chez le cas index.

Enfin, la connaissance du mécanisme moléculaire impliqué dans la maladie du sujet atteint a un impact majeur sur le conseil génétique qui sera prodigué au patient et à sa famille. Ainsi, la présence d'une disomie uniparentale ou d'un variant pathogène d'apparition *de novo* diminuera drastiquement le risque de récurrence pour le couple ayant un premier enfant malade. Dans le cas du variant c.535G>A dans le gène *ARL6/BBS3*, sa fréquence dans la population réunionnaise pourra nous amener à adapter le conseil génétique fait à un couple d'origine réunionnaise ayant un projet parental.

Pr Héliène DOLLFUS
Laboratoire de Génétique Médicale
 UMR_S INSERM U1112
 Faculté de Médecine
 Bâtiment 3, 9^e étage
 11, rue Humann
 67085 Strasbourg Cedex, France



VU

Strasbourg, le 27/10/2020

Le président du Jury de Thèse

Professeure Héliène DOLLFUS

VU et approuvé

Strasbourg, le 28 OCT 2020

Administrateur provisoire de la Faculté de
 Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA




ANNEXES



LES HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Laboratoires de Diagnostic Génétique, UF de Génétique Moléculaire (UF1421)
NOUVEL HOPITAL CIVIL
1, place de l'Hôpital 67091 STRASBOURG Cedex
☎ : 03 69 55 07 77/ 03 69 55 07 78/ 03 69 77 55 07 79 - Fax : 03 69 55 18 94

Responsable de service : Prof. J. CHELLY

Identité du sujet prélevé (étiquette) Nom : Prénom : Date de naissance : Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Nom du médecin : Signature :	Hôpital : Service : Téléphone : Date d'envoi :	Préleveur : Téléphone : Date : Heure
--	-------------------------------------	---	---

ETUDE MOLECULAIRE DU SYNDROME DE BARDET BIEDL/ALSTRÖM
Formulaire à faire remplir par le médecin prescripteur et à joindre à tout prélèvement sanguin/ADN

Sujet prélevé : <input type="checkbox"/> atteint <input type="checkbox"/> non atteint SUSPICION : BBS <input type="checkbox"/> ALMS <input type="checkbox"/> AGE (CONSULTATION) : FAMILLE/INDIVIDU CONNU ? : <input type="checkbox"/> OUI, dans notre laboratoire Nom Famille de référence : <input type="checkbox"/> OUI, dans un autre laboratoire (lequel ?) <input type="checkbox"/> NON	Arbre généalogique Origine géographique : Mère : Père : Consanguinité : <input type="checkbox"/> OUI (préciser sur l'arbre) <input type="checkbox"/> NON
--	--

ANTENATAL

Polydactylie : OUI NON Hydroméocolpos: OUI NON
 Hyperéchogénicité rénale: OUI NON Cardiopathie : OUI NON
 Situs inversus: OUI NON **Autres:**

ANOMALIES OPHTALMOLOGIQUES

Rétinopathie pigmentaire : OUI NON Nystagmus: OUI NON
 Atteinte maculaire : OUI NON Photophobie: OUI NON

 ERG : OUI NON **Autres :**
 Si oui, résultats:
 Age de la baisse de l'acuité visuelle :

EVALUATION STATURO PONDERAL

Obésité: OUI NON Poids:(DS), Taille :(DS)
 Indice de Masse Corporelle :
 Age de début :
 Retard de croissance : OUI NON
 Avance staturale: OUI NON
 Déficit GH: OUI NON

ANOMALIES DES EXTREMITES

Polydactylies : OUI NON Brachydactylie : OUI NON
 Mains : Pieds :
 Postaxiale : Mésoaxiale : Préaxiale :
 Syndactylie : OUI NON
Autres :

DEVELOPEMENT psycho moteur			
Troubles cognitifs :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Retard de langage :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Léger : <input type="checkbox"/> Modéré : <input type="checkbox"/> Sévère : <input type="checkbox"/>		Lenteur d'idéation :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Difficultés d'apprentissages :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Retard de développement moteur :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		Ataxie :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
FONCTION RENALE			
Atteinte rénale :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Echographie rénale :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Défaut [C] urine:	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Dysplasie rénale :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Insuffisance rénale :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Reins polykystiques :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Atteinte tubulaire: <input type="checkbox"/> Atteinte glomérulaire : <input type="checkbox"/>		Polyurie-polydypsie :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		Autres :	
ANOMALIES UROGENITALES			
Hypogonadisme :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Cryptorchidie:	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
micropenis : <input type="checkbox"/> microtestis : <input type="checkbox"/>		Hydromérocops:	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Hyperandrogénie :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Aménorrhée:	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Retard pubertaire :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Anomalies des voies urinaires :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		préciser :	
		Autres :	
ANOMALIES ORL			
Surdité :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Asthme :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
perception : <input type="checkbox"/> transmission : <input type="checkbox"/>		Insuffisance respiratoire:	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Infection à répétitions :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Fibrose pulmonaire:	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Précisez :			
ANOMALIES CARDIAQUES			
Cardiomyopathie :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Anomalie cardiaque congénitale :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
dilatée : <input type="checkbox"/> hypertrophique : <input type="checkbox"/> restrictive : <input type="checkbox"/>		préciser :	
Age au diagnostic :		<i>Situs inversus</i> :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
		Autre :	
TROUBLES METABOLIQUES/ENDOCRINIENS:			
Intolérance au glucose :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Hypothyroïdie :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Diabète :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Dyslipidémie :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Type I : <input type="checkbox"/> Type II : <input type="checkbox"/>		préciser :	
Age de début :		HTA:	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Atteinte hépatique:		Atteinte digestive:	
Fibrose hépatique :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Maladie de Hirschprung :	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Insuffisance hépato cellulaire : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON			
Autres :			

Nom du gène (HGNC)	BBS	NPHP	MKS	Joubert	Senior Løken	Alström
<i>BBS1</i>	<i>BBS1</i>					
<i>BBS2</i>	<i>BBS2</i>					
<i>ARL6</i>	<i>BBS3</i>					
<i>BBS4</i>	<i>BBS4</i>					
<i>BBS5</i>	<i>BBS5</i>					
<i>MKKS</i>	<i>BBS6</i>					
<i>BBS7</i>	<i>BBS7</i>					
<i>TTC8</i>	<i>BBS8</i>					
<i>BBS9</i>	<i>BBS9</i>					
<i>BBS10</i>	<i>BBS10</i>					
<i>TRIM32</i>	<i>BBS11</i>					
<i>BBS12</i>	<i>BBS12</i>					
<i>MKS1</i>	<i>BBS13</i>		<i>MKS1</i>	<i>JBTS27</i>		
<i>CEP290</i>	<i>BBS14</i>	<i>NPHP6</i>	<i>MKS4</i>	<i>JBTS5</i>	<i>SLSN6</i>	
<i>WDPCP</i>	<i>BBS15</i>					
<i>SDCCAG8</i>	<i>BBS16</i>	<i>NPHP10</i>			<i>SLSN7</i>	
<i>LZTFL1</i>	<i>BBS17</i>					
<i>BBIP1</i>	<i>BBS18</i>					
<i>IFT27</i>	<i>BBS19</i>					
<i>IFT172</i>	<i>BBS20</i>	<i>NPHP17</i>				
<i>ALMS1</i>						<i>ALMS1</i>
<i>NPHP1</i>		<i>NPHP1</i>		<i>JBTS4</i>	<i>SLSN1</i>	
<i>INVS</i>		<i>NPHP2</i>				
<i>NPHP3</i>		<i>NPHP3</i>	<i>MKS7</i>		<i>SLSN3</i>	
<i>NPHP4</i>		<i>NPHP4</i>			<i>SLSN4</i>	
<i>IQCB1</i>		<i>NPHP5</i>			<i>SLSN5</i>	
<i>GLIS2</i>		<i>NPHP7</i>				
<i>RPGRIP1L</i>		<i>NPHP8</i>	<i>MKS5</i>	<i>JBTS7</i>		
<i>NEK8</i>		<i>NPHP9</i>				
<i>TMEM67</i>		<i>NPHP11</i>	<i>MKS3</i>	<i>JBTS6</i>		
<i>TTC21B</i>		<i>NPHP12</i>		<i>JBTS11</i>		
<i>TMEM216</i>			<i>MKS2</i>	<i>JBTS2</i>		
<i>AHI1</i>				<i>JBTS3</i>		
<i>CCDC28B</i>						
<i>CC2D2A</i>			<i>MKS6</i>	<i>JBTS9</i>		
<i>TCTN2</i>			<i>MKS8</i>			
<i>B9D1</i>			<i>MKS9</i>	<i>JBTS27</i>		
<i>B9D2</i>			<i>MKS10</i>			
<i>TMEM231</i>			<i>MKS11</i>	<i>JBTS20</i>		
<i>XPNPEP3</i>		<i>NPHPL1</i>				
<i>ZNF423</i>		<i>NPHP14</i>		<i>JBTS19</i>		
<i>WDR19</i>		<i>NPHP13</i>				
<i>CEP164</i>		<i>NPHP15</i>			<i>SLSN8?</i>	
<i>ANKS6</i>		<i>NPHP16</i>				
<i>INPP5E</i>				<i>JBTS1</i>		
<i>ARL13B</i>				<i>JBTS8</i>		
<i>OFD1</i>				<i>JBTS10</i>		
<i>KIF7</i>				<i>JBTS12</i>		
<i>TCTN1</i>				<i>JBTS13</i>		
<i>TMEM237</i>				<i>JBTS14</i>		
<i>CEP41</i>				<i>JBTS15</i>		
<i>TMEM238</i>				<i>JBTS16</i>		
<i>C5orf42</i>				<i>JBTS17</i>		

<i>TCTN3</i>				<i>JBTS18</i>		
<i>CSPP1</i>				<i>JBTS21</i>		
<i>PDE6D</i>				<i>JBTS22</i>		
<i>DCDC2</i>		<i>NPHP19</i>				
<i>CCDC41</i>		<i>NPHP18</i>				

Annexe 2 : Liste des 58 gènes du panel de ciliopathies. BBS: syndrome de Bardet-Biedl, NPHP: Néphronoptise, MKS: syndrome de Meckel, JBTS: syndrome de Joubert.



Atypical Retinal Phenotype in a Patient With Alström Syndrome and Biallelic Novel Pathogenic Variants in *ALMS1*, Including a *de novo* Variation

Laura Mauring^{1†}, Louise Frances Porter^{2,3†}, Valerie Pelletier¹, Axelle Riehm⁴, Anne-Sophie Leuvre⁵, Aurélie Gouronc⁵, Fouzia Studer¹, Corinne Stoetzel⁴, Helene Dollfus^{1,2,4} and Jean Muller^{4,5*}

¹Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique (CARGO), Strasbourg, France, ²Department of Eye and Vision Science, Institute of Life Course and Medical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom, ³Alder Hey Children's Hospital Foundation Trust, Members of Liverpool Health Partners, Liverpool, United Kingdom, ⁴Laboratoire de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, INSERM U1112, Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France, ⁵Laboratoires de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Jordi Pérez-Tur,
Superior Council of Scientific
Investigations (CSIC), Spain

Reviewed by:

Roberto Vettor,
University of Padua, Italy
Jeffrey D. Calhoun,
Northwestern University,
United States

*Correspondence:

Jean Muller
jeanmuller@unistra.fr

[†]These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Genetics of Common and Rare
Diseases,
a section of the journal
Frontiers in Genetics

Received: 28 April 2020

Accepted: 27 July 2020

Published: 21 August 2020

Citation:

Mauring L, Porter LF, Pelletier V,
Riehm A, Leuvre A-S, Gouronc A,
Studer F, Stoetzel C, Dollfus H and
Muller J (2020) Atypical Retinal
Phenotype in a Patient With Alström
Syndrome and Biallelic Novel
Pathogenic Variants in *ALMS1*,
Including a *de novo* Variation.
Front. Genet. 11:938.
doi: 10.3389/fgene.2020.00938

Alström syndrome (ALMS) is a rare autosomal recessive multi-organ syndrome considered to date as a ciliopathy and caused by variations in *ALMS1*. Phenotypic variability is well-documented, particularly for the systemic disease manifestations; however, early-onset progressive retinal degeneration affecting both cones and rods (cone-rod type) is universal, leading to blindness by the teenage years. Other features include cardiomyopathy, kidney dysfunction, sensorineural deafness, and childhood obesity associated with hyperinsulinemia and type 2 diabetes mellitus. Here, we present an unusual and delayed retinal dystrophy phenotype associated with ALMS in a 14-year-old female, with affected cone function and surprising complete preservation of rod function on serial electroretinograms (ERGs). High-throughput sequencing of the affected proband revealed compound heterozygosity with two novel nonsense variations in the *ALMS1* gene, including one variant of *de novo* inheritance, an unusual finding in autosomal recessive diseases. To confirm the diagnosis in the context of an unusually mild phenotype and identification of novel variations, we demonstrated the biallelic status of the compound heterozygous variations (c.[286C > T];[1211C > G], p.[(Gln96^{*});((Ser404^{*}))]). This unique case extends our knowledge of the phenotypic variability and the pathogenic variation spectrum in ALMS patients.

Keywords: Alström syndrome, *ALMS1* gene, *de novo* variation, high throughput sequencing, retinal dystrophy

INTRODUCTION

Alström syndrome (ALMS; MIM 203800) is a rare autosomal recessive multi-organ disorder caused by homozygous or compound heterozygous predominantly truncating variations in the *ALMS1* gene, with a prevalence of <1 case per 1,000,000 individuals (Collin et al., 2002; Hearn et al., 2002). The clinical presentation, largely overlapping with ciliopathies, is associated with retinal dystrophy, hearing loss, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, dilated cardiomyopathy, and progressive hepatic and renal dysfunction (Marshall et al., 2005; Mockel et al., 2011).

Retinal dystrophy of the cone-rod type is one of the earliest manifestations and presents with photophobia and nystagmus in early infancy (birth to 15 months; Aliferis et al., 2012). It is characteristically rapidly progressive, with blindness by the teenage years. ALMS should be suspected in children with obesity, retinal dystrophy, and dilated cardiomyopathy.

ALMS1 is composed of 23 exons and encodes a large protein of 4,169 amino acids, initially shown to localize to the centrosome and basal body (Hearn et al., 2005; Knorz et al., 2010) and also perturb actin filament organization (Zulato et al., 2011), suggesting a role in primary cilia function. Although mechanistic details are still lacking, *ALMS1* is thought to be implicated in endosomal trafficking, actin organization, maintenance of centrosome cohesion, and transcription (for review, see Hearn, 2019). Clinical diagnosis of ALMS is often challenging in view of the heterogeneity of the clinical phenotype and overlapping features with other syndromes, in particular the Bardet-Biedl syndrome (BBS; MIM 209900) with which it is often misdiagnosed (Aliferis et al., 2012). The retina often manifests disease first, misleading to a diagnosis of congenital achromatopsia, Leber Congenital Amaurosis, or isolated cone-rod dystrophy (Nasser et al., 2018). More than 230 pathogenic variations have been reported so far of which all are truncating variations (Marshall et al., 2015; Astuti et al., 2017). We report here the case of a 14-year-old female who presented with a very mild and unusual retinal phenotype displaying exclusive cone dystrophy with complete preservation of rod function on serial electroretinograms (ERGs), a cardiomyopathy, and a slight, bilateral, and symmetric hearing loss. Two novel class 4 variations (likely, pathogenic) according to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG; Richards et al., 2015) were identified within *ALMS1*. However, in view of the mild phenotype, the diagnosis was initially questioned. We, therefore, demonstrated that both *ALMS1* variations were *in trans* confirming the biallelic status of the variations. Interestingly, one of the variations occurred *de novo*. The diagnosis of ALMS with the following *ALMS1* genotype was confirmed: c.[286C > T];[1211C > G], p.[(Gln96*)];[(Ser404*)].

CLINICAL REPORT

A 14-year-old girl born to non-consanguineous healthy French parents presented with central vision loss and photophobia at the age of 6. There were no symptoms of night blindness. Mild high frequency hearing loss was present, associated initially with recurrent otitis media. Past medical history revealed an episode of acute illness aged 1 month caused by hypokinetic cardiomyopathy. Her cardiac disease was stable aged 14 with residual left ventricular dilatation of a non-progressive nature and managed with 5 mg/day of enalapril. Body mass index was normal with no endocrine abnormalities and a normal intellect (**Supplementary Table 1**).

Aged 14, visual acuity was limited to logMAR 0.60 in both eyes with no nystagmus. Low hyperopia associated with myopic astigmatism was present. Color vision was absent. Fundus examination revealed irregularity of the retinal pigment in the foveal region but normal peripheral retinal appearance, optic discs, and blood vessel caliber (**Figures 1A–D**). Ocular coherence tomography (OCT) scanning of the macula demonstrated irregularity of the ellipsoid zone, including the photoreceptors bilaterally (**Figures 1E,F**). Peripheral visual fields demonstrated mild loss of peripheral vision and loss of sensitivity in the central retina (**Figure 2A**).

ERG was first performed aged 7 and demonstrated cone dysfunction, with complete preservation of rod function. Repeated ERGs aged 9 and 13 confirmed absence of cone responses, with undetectable photopic ERG white flash responses and undetectable 30 Hz flicker responses. However, full dark-adapted rod responses were present, in keeping with an isolated cone dystrophy (**Figure 2B**). Although, the retinal phenotype was very unusual for ALMS, the diagnosis was considered because of the association of a retinal dystrophy with cardiomyopathy in infancy. Genetic analysis with family segregation was carried out to confirm the diagnosis.

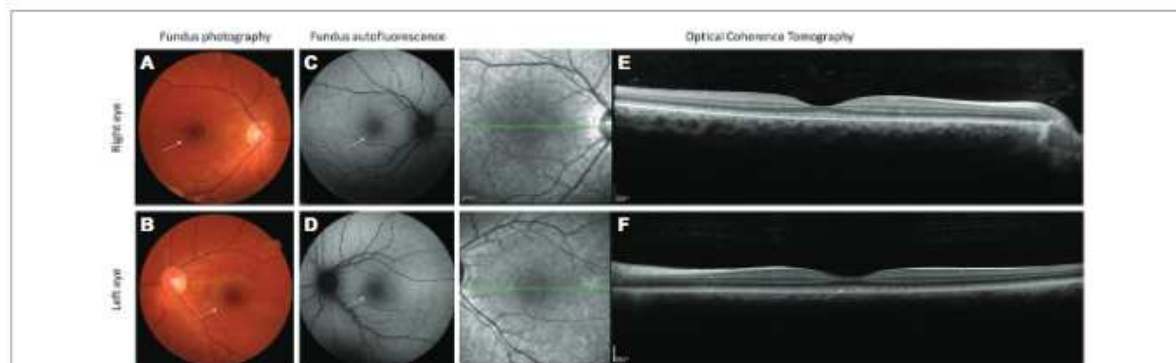
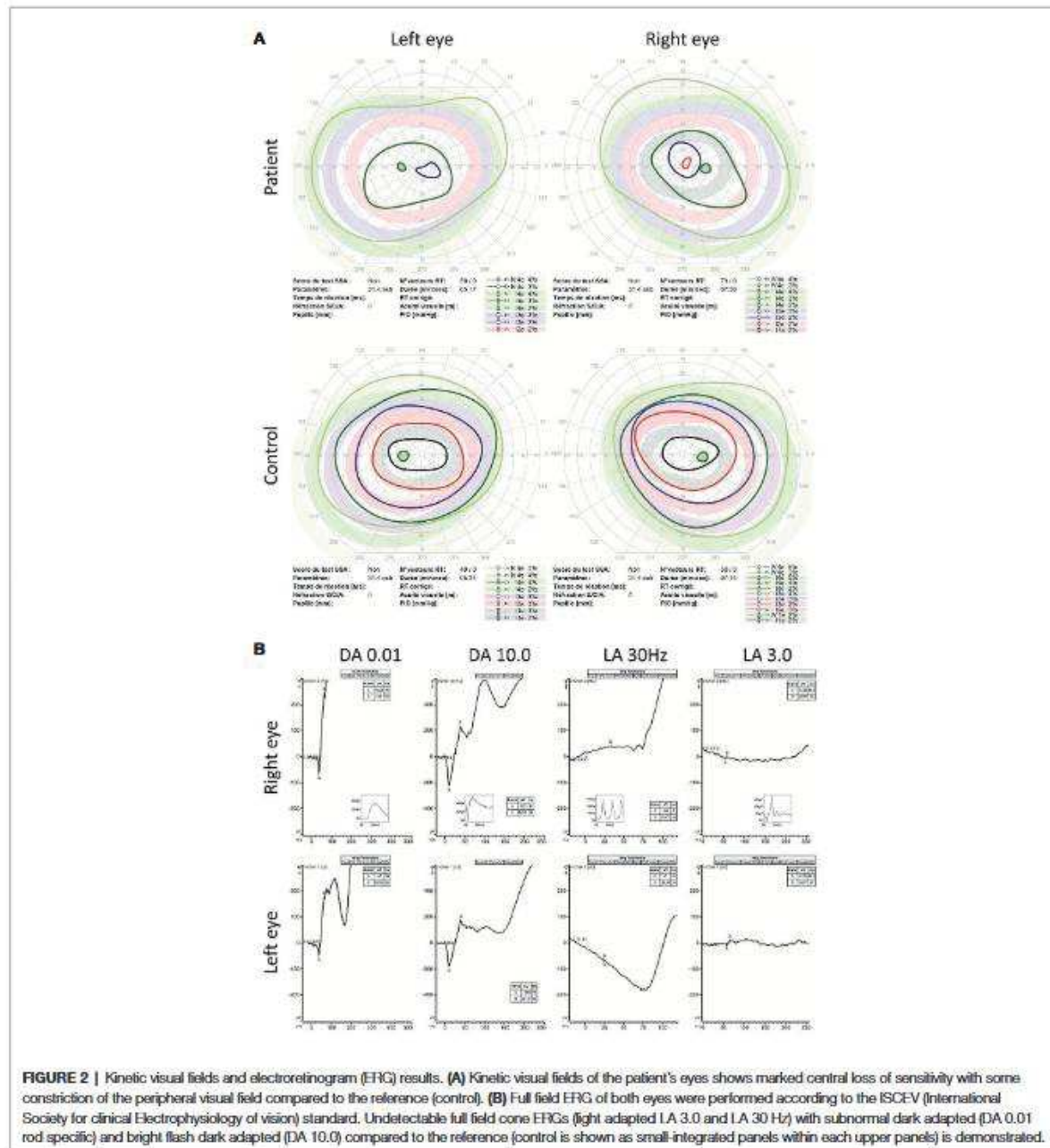


FIGURE 1 | Fundus photography, fundus autofluorescence, and optical coherence scanning images (OCT) of the patient's retina. Fundus photography of right (A) and left (B) eyes demonstrates a granular appearance of the macula bilaterally (white arrows). No attenuation of retinal blood vessels can be observed. Fundus autofluorescence of right eye (C) and left eye (D) demonstrates increased autofluorescence of the fovea bilaterally (white arrows). OCT of right (E) and left (F) eye shows irregularity of the ellipsoid zone as well as an interdigitation zone in the macular region (white arrows).



MATERIALS AND METHODS

Patient

The patient was referred for clinical investigations to the Alström National PHRC ("Programme Hospitalier pour la Recherche Clinique") program held at the reference center for rare genetic eye disorders in the University Hospital of Strasbourg

(CARGO, Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmologique). The study protocol had been approved by our Institutional Review Board "Comité Protection des Personnes" (EST IV, N°DC-20142222), and written informed consent was obtained. Our research complied with the Declaration of Helsinki. Best corrected visual acuity (BCVA) was assessed with a retroilluminated decimal Parinaud scale on a Luneau

Charts Display I40. Semi-automated kinetic visual fields were performed with the Octopus 900 perimeter (Haag-Streit International, Wedel, Germany). Color vision was assessed with the Farnsworth Panel D-15 color vision cups and Ishihara plates. Slit lamp and dilated fundus examination were performed after pupillary dilatation with tropicamide 1%. Full-field ERG testing was performed with a modified version of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) protocol under scotopic and photopic lighting conditions using Diagnosys LLC (Lowell, MA, US) device. Both spectral domain OCT and fundus autofluorescence images were acquired using the Spectralis HRA + OCT unit (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

As well as ophthalmological assessment, the patient also underwent audiological and general physical examinations including height and weight with body mass index calculation, pure tone audiograms and review by an otologist, and renal and endocrine assessment by a general physician with measurement of serum urea and creatinine levels, renal echography, fasting glucose and HBA1C levels. Blood samples were obtained using standard venepuncture techniques after an overnight fast.

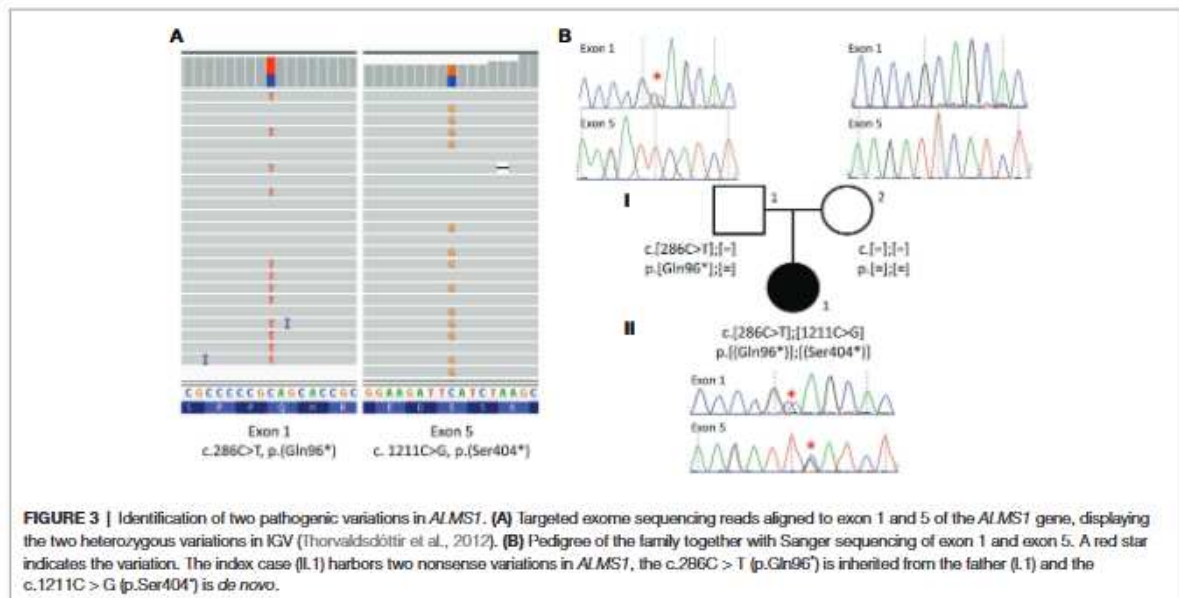
Targeted Exome Sequencing

High throughput sequencing of the patient's sample was performed on the Ion Torrent PGM (ThermoFisher) according to the manufacturer's protocols. DNA libraries were constructed using the HaloPlex Target Enrichment system (Agilent Technologies, version D.5). The libraries were barcoded using HaloPlex ION Barcodes (Agilent Technologies) and then pooled by eight samples. Emulsion PCR was performed on the Ion One Touch 2 system (Life Technologies) and the emulsion PCR products enriched on the One Touch 2 Enrichment System using the Ion PGM Template OT2-200 kit (Life Technologies).

Ion sphere particles (ISP) were enriched using the E/S module, charged on one Ion PGM 316 v2 chips and sequenced with an Ion Torrent PGM in a 200-bp configuration run. With an ISP loading of 55%, 149 Mb were produced in total out of 1,264,061 reads, with a median length of 116 bp, of which 12.3 Mb could be used for our patient. Sequencing data were analyzed by the Torrent Suite Software v4.2.1 with alignment to the reference human genome (GRCh37/hg19) and base calling. Variant annotation and ranking were performed by VaRank (Geoffroy et al., 2015) configured with the Alamut batch software (Interactive Biosoftware, Rouen, France). Filtering criteria were applied to identify the disease causing variations, including: (1) removing variants with an allele frequency >1% in public variation databases, such as the 1000 Genomes (The 1000 Genomes Project Consortium et al., 2015) and the ExAC/gnomAD databases (Lek et al., 2016) or our internal patient database (350 samples); (2) removing variants in 5' and 3' UTR downstream and upstream locations, respectively and synonymous variations without pathogenic prediction of local splicing effect. The analysis was focused on compound heterozygous and homozygous variants consistent with a recessive mode of transmission. Each candidate variations were also checked using the Integrative Genomics Viewer (IGV) software (Thorvaldsdóttir et al., 2012). The *ALMS1* nomenclature is based on the RefSeq (O'Leary et al., 2016) accession number NM_015120.4 and the identified variation.

DNA Analysis (PCR and Sequencing)

Sanger sequencing was performed using BigDye Terminator V1.1 Cycle Sequencing kit on an ABI3500 (Applied Biosystems, USA), according to the manufacturer's instructions. Data were analyzed using SeqPilot (JSI Medical Systems, Germany; Figure 3). Primers are available in Supplementary Table 2.



Cells and RNA Extraction

Total RNA and proteins were obtained from dermal fibroblasts following skin biopsy. RNA was prepared from the cells using a RiboPure kit followed by a DNase treatment with the TURBO DNA-free. Reverse transcription of 1 µg total RNA to cDNA was performed using the BioRad iScript™ cDNA Synthesis Kit (#170-8891, BioRad, USA).

RNA Quantification (RT-qPCR)

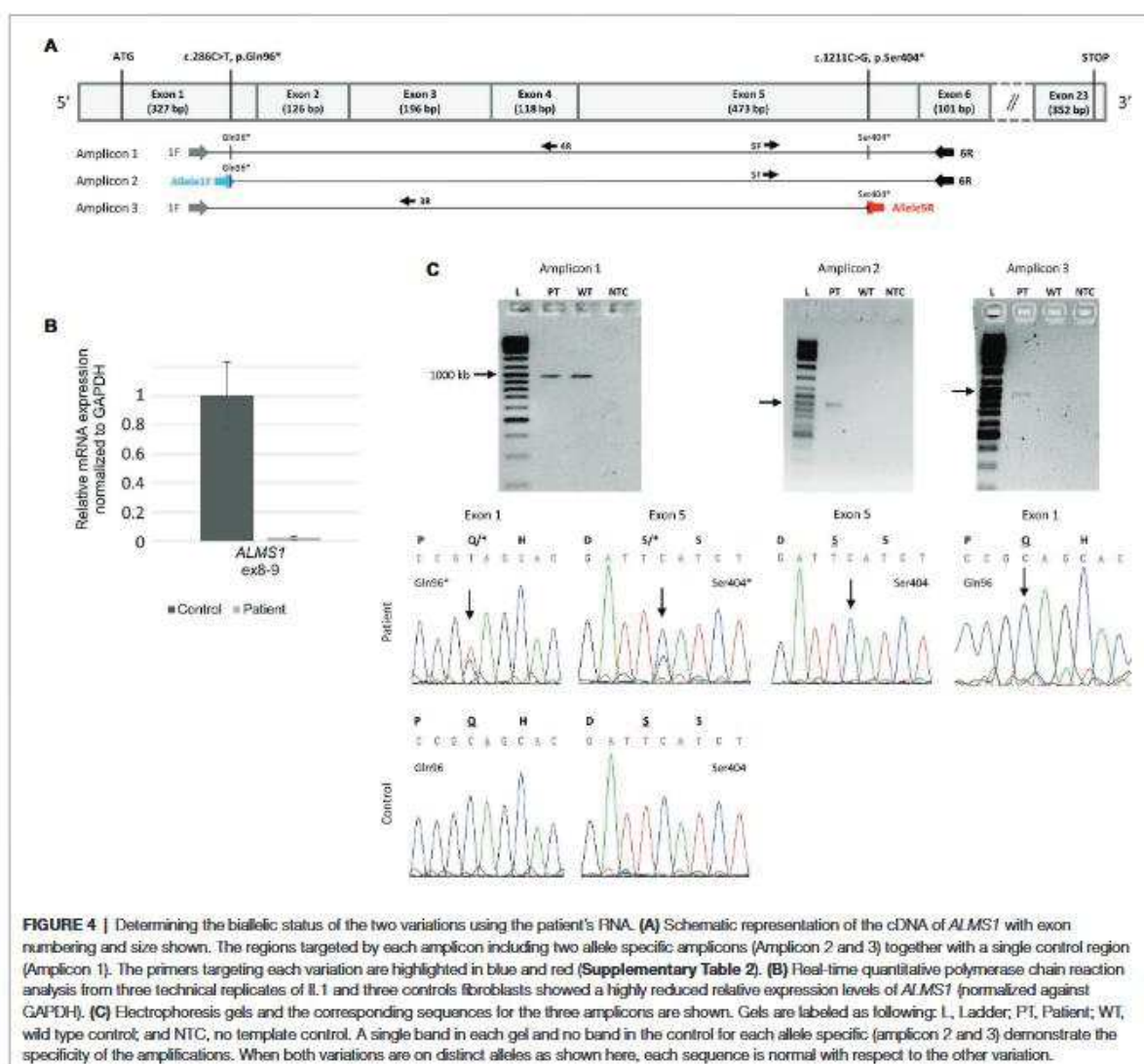
The qPCR reactions were prepared using the iQ SYBR Green Supermix (#170-8886, BioRad) according to the manufacturer's instructions using 2 µl of cDNA. Reactions were set up in triplicate (three separate controls and three separate DNA extractions for the patient). The cycling parameters were as follows: 95°C for 5 min, 45 cycles of 95°C for 15 s, and 60°C

for 35 s, followed by the generation of melt curves by heating in 0.5°C increments (5 s/step) for the temperature range 65–95°C. Gene expression levels were quantified relative to the reference genes *GAPDH* and *HPRT* using the efficiency-corrected comparative cycle threshold (C_T) method using the CFX Manager Software V.1.5 (BioRad). Primers are available in **Supplementary Table 2**.

RNA Sequencing

Three sets of primers (1F-6R for amplicon 1, Allele1F-6R for amplicon 2, and 1F-Allele5R for amplicon 3) were designed from a cDNA sequence according to the RefSeq identifier NM_015120.4 using the Primer3 software¹ (**Figure 4; Supplementary Table 2**). PCR reactions were carried out using 50 ng of cDNA, the Taq

¹<http://frodo.wt.mit.edu/primer3>



DNA polymerase (Sigma-Aldrich D4545-5KU), a PCR mix 5X containing a PCR Buffer 10× (100 mM tris-HCl, pH 8.3, 500 mM KCl), a solution of MgCl₂ (25 mM), and the four dNTP (200 μM). PCR conditions were as follow: denaturation at 95°C for 3 min followed by 35 cycles at 94°C for 30 s, 72°C for 30 s, and a final extension of 10 min at 72°C.

The PCR-amplified products underwent electrophoresis on a 1.5% agarose gel. The PCR fragments were purified using the AcroPrep™ 96 Filter Plate 350 μl (Pall Corporation) and sequencing performed by Eurofins Genomics using primers (5F, 4R, and 3R; **Figure 4; Supplementary Table 2**). Sequenced products were then compared with the *ALMS1* transcript (NM_015120.4) using BioEdit® software and SeqScape Software (Applied Biosystems).

RESULTS

High throughput sequencing of a panel of 31 ciliopathy genes including *ALMS1* (Redin et al., 2012) revealed compound heterozygosity with the identification of two novel rare nonsense variations in the *ALMS1* gene (**Figure 3A**). The two pathogenic variations include a C > T substitution at nucleotide 286 in exon 1, and a C > G substitution at nucleotide 1,211 in exon 5, resulting, respectively in the replacement of glutamine at position 96 and serine at position 404 by premature stop codons (c.286C > T(;1211C > G); p.[(Gln96*);(Ser404*)]). Family co-segregation studies confirmed the paternal inheritance of the c.286C > T (p.(Gln96*)) but no variation could be observed in the mother's DNA, suggesting that the c.1211C > G (p.(Ser404*)) was a *de novo* variation (**Figure 3B**). However, one cannot exclude a possible *de novo* occurrence on the paternal allele, especially in the context of an unusually mild phenotype. Thus, to confirm the potential consequences of the nonsense variants to the patient's disease, we showed a highly reduced level of *ALMS1* RNA level (**Figure 4B**) and demonstrated the biallelic status of the variations using two allele-specific PCR reactions on the patient's cDNA (**Figure 4A**), confirming that both *ALMS1* pathogenic variants were indeed *in trans* (**Figure 4C**). Both variations have never been reported in previous studies (HGMD 2020.1; Stenson et al., 2012), however the c.286C > T is listed in ClinVar under the following identifier RCV000672767.1 (Landrum et al., 2018).

DISCUSSION

ALMS is a multisystemic autosomal recessive disorder associated with retinal dystrophy of the cone-rod type and severe early onset visual impairment (Marshall et al., 2005; Nasser et al., 2018). Visual symptoms are often the first manifestation of the disease with nystagmus and photophobia in infancy or rarely in the pre-school years (Marshall et al., 2005; Nasser et al., 2018). Our proband presented with early-onset cardiomyopathy, associated with ALMS in 62% of cases, but normally accompanied or closely followed by the development of visual impairment and a cone-rod dystrophy, pointing toward the diagnosis (Marshall et al., 2005). In this case, the late onset of visual symptoms, aged 6, was

unusual as early-onset visual difficulties have been reported as universal in ALMS (Russell-Eggitt et al., 1998; Marshall et al., 2005; Xu et al., 2016; Nasser et al., 2018). In the largest reported series of ALMS-related phenotypes (182 cases; Marshall et al., 2005), 98% of patients developed nystagmus and photophobia during the first year of life, with all patients in the series legally blind by the age of 15 (Marshall et al., 2005). However, variability in the severity of the ocular manifestations of ALMS has previously been described (Malm et al., 2008; Nasser et al., 2018). Malm and collaborators reported a patient with a mild ophthalmic phenotype who, aged 10, still had near-normal looking vessels and optic discs, diminished pigmentation of the fundus and visual fields with normal peripheral limits (Malm et al., 2008). However, in this mild case, both cone and rod function was mildly reduced upon ERG testing. A milder ophthalmic phenotype was also reported in a 26-year old female (Nasser et al., 2018) diagnosed with achromatopsia in infancy due to the presence of nystagmus and photophobia at birth, who demonstrated residual vision (20/640 and 20/800, right and left eyes, respectively) in her mid-20s with visual field constriction in the left eye to 20–45 degrees and a remaining crescent of paracentral visual field in the right eye (Nasser et al., 2018). Weiss et al. (2019) also reported a late presentation in a child presenting age 6 with nystagmus and impaired vision diagnosed with Leber Congenital Amaurosis. The child developed systemic features of ALMS (obesity, hypothyroidism, elevated transaminase levels, fatty liver, and acanthosis nigricans) in adolescence, confirming the importance of large-scale genotyping screening (Weiss et al., 2019).

However, while variability in fundus appearance and retinal function assessed by serial ERGs has also been described (Tremblay et al., 1993; Russell-Eggitt et al., 1998; Van den Abeele et al., 2001; Marshall et al., 2005; Malm et al., 2008), the presence of an exclusive cone dystrophy with complete preservation of rod function upon ERG testing in the early teenage years, as in our case, has, to our knowledge, not been previously reported.

The extent and progression of cone-rod dystrophy is an important prognostic feature for the quality of life of ALMS patients, and whilst the full-field ERG may be quite similar to cone-rod dystrophies of other types, the progression of the retinal dystrophy in ALMS is usually very rapid (Russell-Eggitt et al., 1998; Van den Abeele et al., 2001), which has not been the case in our proband. Our case reinforces that the visual outcomes may vary considerably in ALMS.

In addition to the late presentation of first ophthalmic features aged 6, and presence of an exclusive cone dystrophy, our patient also had neither obesity nor insulin resistance/diabetes type 2 (Marshall et al., 2005). Childhood obesity is present in over 95% of individuals with ALMS with hyperinsulinemia in 92% of cases appearing in early childhood. Progression to type 2 diabetes mellitus has been reported in 82% of those older than 16 years (Marshall et al., 2005).

The classical association of ALMS with hypokinetic cardiomyopathy was present, occurring aged 1 month and resulting in stable left ventricular hypertrophy as a consequence. Fortunately, the episode proved non-progressive and without functional consequences, however, she remained on 5 mg of enalapril.

Hypokinetic cardiomyopathy is a well known feature of ALMS, with highly variable long-term clinical consequences (Makaryus et al., 2007). In a case series, dilated cardiomyopathy was reported in 62% of patients, with 43% of cases occurring in infancy (age 1 week–16 months; Marshall et al., 2005). In some patients, the infantile cardiomyopathy may be reversible with treatment, but a risk of recurrence remains (Marshall et al., 2005; Makaryus et al., 2007). Our patient also had mild bilateral sensorineural, predominantly high-frequency, hearing impairment evolving throughout childhood. Hearing loss is reported in 89% of patients with a mean age of onset of 5 years (Marshall et al., 2005). Other atypical presentations of ALMS have been reported and include a case of putative isolated cardiomyopathy in a 2-month old child followed up until the age of 4.5 months (Nerakh and Ranganath, 2019). The infant did, however, develop significant weight gain (>95th centile; +3 SD) in the short follow up period (up to 4.5 months) and no formal visual assessments were conducted (Nerakh and Ranganath, 2019).

In this case, molecular analysis confirmed two novel compound heterozygous truncating variations in *ALMS1*. Compound heterozygosity and truncating variations are well described in ALMS, with many affected individuals displaying variations through exons 8 (25%), 10 (27%), and 16 (41%; Aliferis et al., 2012; Marshall et al., 2013). The majority (96%) of the variations are nonsense or frameshift variations (insertions or deletions) leading to premature stop codons producing a truncated protein, or no protein at all (Marshall et al., 2015; Astuti et al., 2017; Chen et al., 2017). We highlight that nonsense-mediated decay (NMD) is likely to occur for our variants as both nonsense variants fall into the NMD-competent regions (NMD+) according to NMDcPredictor (Coban-Akdemir et al., 2018), a finding corroborated by the very low amount of RNA identified in the patient's cells.

Given the mild phenotype, one could question whether, although unlikely, the second variation (c.1211C > G, p.Ser404*) that appeared *de novo* could have arisen on the same allele as the first variation. We thus worked on the patient's fibroblasts and demonstrated the biallelic status of the two variations using allele-specific amplifications. To our knowledge, this is the first description of a *de novo* pathogenic variation in *ALMS1*. *De novo* variants contributing to autosomal recessive diseases are rare, as highlighted by large scale studies of whole exomes on more than 5,000 cases with developmental diseases. These studies did not report a single *de novo* variation contributing to a recessive condition, despite reporting more than 400 autosomal recessive molecular diagnoses (Yang et al., 2014; Retterer et al., 2016). Black et al. (2016) recommended the reporting of *de novo* variations in autosomal recessive disease, as he uncovered two unrelated cases of an autosomal recessive disorder caused by the combination of one *de novo* and one inherited variant in a small series of nine families with severe fetal malformation (Black et al., 2016). According to the literature, the human *de novo* mutation rate ranges from 1.0 to 1.8×10^{-8} per nucleotide per generation, leading to <90 *de novo* variants per genome among the 4–5 million variants identified by WGS (for review, see Acuna-Hidalgo et al., 2016). The rate increases with paternal age, and 80% of *de novo* variants are of paternal origin. In our case however, the *de novo* nonsense variant

occurred on the maternal allele and the mother's age at conception was 32. The finding of a *de novo* variant contributing to ALMS in our proband has important implication for genetic counseling, since a clinical diagnosis of ALMS carries a reported recurrence risk of 25%. However, in this case because one of the causative variants arose *de novo*, the recurrence risk is markedly reduced, with significant implications for future reproductive decisions. A small finite risk remains, however, owing to the possibility of germ-line mosaicism in the father/mother. Recurrence risks given by clinical geneticists in such cases are generally stated around 1%. However, one must remain cautious as depending on the gene or disease, parental germline mosaicism levels may be much higher ranging from 5% to as high as 15% (Veltman and Brunner, 2012; Myers et al., 2018).

Our analyses confirmed the biallelic status of the variations in the context of a mild phenotype. To date, contributing factors to phenotypic variability in ALMS remain largely unexplored and may include the presence of modifier alleles and the influence of epigenetic and/or environmental factors. The lifespan of patients with ALMS may not exceed 40 years (Aliferis et al., 2012), however early diagnosis and intervention can moderate the progression of some of the disease phenotypes and improve longevity and quality of life for patients.

CONCLUSION

In this unusual presentation of ALMS, we identified two novel pathogenic variations in *ALMS1* that contribute to the high variation load within this gene. This specific case highlights both the genetic and phenotypic variability in ALMS, with an unusually mild retinal dystrophy of the exclusive cone type, a mild cardiac phenotype with absence of endocrine abnormalities, and the presence of a *de novo* variation, a potentially largely overlooked finding in recessive diseases.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All variants have been submitted to ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) and can be accessed using the following accessions numbers SCV001142508 and SCV001142509.

ETHICS STATEMENT

Written informed consent was obtained from the minor(s)' legal guardian/next of kin for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

LM, LP, FS, and VP collected the clinical information. AR, AG, A-SL, and CS collected and analyzed the data (DNA and RNA sequencing). LM, LP, AR, and JM drafted the manuscript. HD and JM supervised and conceived the study. All the authors approved the final version of the manuscript.

FUNDING

This work has been supported by the “Programme Hospitalier de Recherche Clinique National Alström 2012” (PHRC N5514) and the CREGEMES.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the patient and her family for their participation. We would also like to acknowledge the members of the diagnostic laboratories (molecular and cytogenetic units,

in particular Manuela Antin and Elsa Nourisson) as well the Bioinformatics Unit (UF7363) at the University Hospital in Strasbourg for technical assistance. We would like to thank Gayle Collins and David Wilson for providing PCR primers and conditions for exon 1.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2020.00938/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Acuna-Hidalgo, R., Veltman, J. A., and Holschen, A. (2016). New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biol.* 17:241. doi: 10.1186/s13059-016-1110-1
- Aliferis, K., Hellé, S., Gyapay, G., Duchatelet, S., Stoetzel, C., Mandel, J. L., et al. (2012). Differentiating Alström from Bardet-Biedl syndrome (BBS) using systematic ciliopathy genes sequencing. *Ophthalmic Genet.* 33, 18–22. doi: 10.3109/13816810.2011.620055
- Astuti, D., Sabir, A., Fulton, P., Zatyka, M., Williams, D., Hardy, C., et al. (2017). Monogenic diabetes syndromes: Locus-specific databases for Alström, Wolfram, and Thiamine-responsive megaloblastic anemia. *Hum. Mutat.* 38, 764–777. doi: 10.1002/humu.23233
- Black, H. A., Parry, D., Atanur, S. S., Ross, D., Rose, E., Russell, H., et al. (2016). De novo mutations in autosomal recessive congenital malformations. *Genet. Med.* 18, 1325–1326. doi: 10.1038/gtm.2016.62
- Chen, J., -H., Geberthwo, T., Barrett, T. G., Paisey, R., and Semple, R. K. (2017). Refining genotype-phenotype correlation in Alström syndrome through study of primary human fibroblasts. *Mol. Genet. Genomic Med.* 5, 390–404. doi: 10.1002/mgg3.296
- Coban-Akdemir, Z., White, J. J., Song, X., Jhangiani, S. N., Fatih, J. M., Gambin, T., et al. (2018). Identifying genes whose mutant transcripts cause dominant disease traits by potential gain-of-function alleles. *Am. J. Hum. Genet.* 103, 171–187. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.06.009
- Collin, G. B., Marshall, J. D., Ikeda, A., So, W. V., Russell-Eggitt, I., Maffei, P., et al. (2002). Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alström syndrome. *Nat. Genet.* 31, 74–78. doi: 10.1038/ng867
- Geoffroy, V., Pizot, C., Redin, C., Piton, A., Vasil, N., Stoetzel, C., et al. (2015). VaRank: a simple and powerful tool for ranking genetic variants. *PeerJ* 3:e796. doi: 10.7717/peerj.796
- Hearn, T. (2019). ALMS1 and Alström syndrome: a recessive form of metabolic, neurosensory and cardiac deficits. *J. Mol. Med.* 97, 1–17. doi: 10.1007/s00109-018-1714-x
- Hearn, T., Renforth, G. L., Spalluto, C., Hanley, N. A., Piper, K., Brickwood, S., et al. (2002). Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alström syndrome. *Nat. Genet.* 31, 79–83. doi: 10.1038/ng874
- Hearn, T., Spalluto, C., Phillips, V. J., Renforth, G. L., Coptin, N., Hanley, N. A., et al. (2005). Subcellular localization of ALMS1 supports involvement of centrosome and basal body dysfunction in the pathogenesis of obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Diabetes* 54, 1581–1587. doi: 10.2337/diabetes.54.5.1581
- Knorz, V. J., Spalluto, C., Lessard, M., Purvis, T. L., Adigun, F. F., Collin, G. B., et al. (2010). Centriolar association of ALMS1 and likely centrosomal functions of the ALMS motif-containing proteins C10orf90 and KIAA1731. *Mol. Biol. Cell* 21, 3617–3629. doi: 10.1091/mbc.e10-03-0246
- Landrum, M. J., Lee, J. M., Benson, M., Brown, G. R., Chao, C., Chitipiralla, S., et al. (2018). ClinVar: Improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.* 46, D1062–D1067. doi: 10.1093/nar/gkx1153
- Lek, M., Karczewski, K. J., Minkel, E. V., Samocha, K. E., Banks, E., Fennell, T., et al. (2016). Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 536, 285–291. doi: 10.1038/nature19057
- Makaryus, A. N., Zubrow, M. E., Marshall, J. D., Gillam, I. D., and Mangion, J. R. (2007). Cardiac manifestations of Alström syndrome: echocardiographic findings. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 20, 1359–1363. doi: 10.1016/j.echo.2007.04.033
- Malm, E., Ponjavic, V., Nishina, P. M., Naggert, J. K., Hinman, E. G., Andreasson, S., et al. (2008). Full-field electroretinography and marked variability in clinical phenotype of Alström syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 126, 51–57. doi: 10.1001/archophthol.126.1.51
- Marshall, J. D., Bronson, R. T., Collin, G. B., Nordstrom, A. D., Maffei, P., Paisey, R. B., et al. (2005). New Alström syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch. Intern. Med.* 165, 675–683. doi: 10.1001/archinte.165.6.675
- Marshall, J. D., Maffei, P., Beck, S., Barrett, T. G., Paisey, R., and Naggert, J. K. (2013). Clinical utility gene card for: Alström syndrome—update 2013. *Eur. J. Hum. Genet.* 21, 3–4. doi: 10.1038/ejhg.2013.61
- Marshall, J. D., Muller, I., Collin, G. B., Milan, G., Kingsmore, S. F., Dtnwiddie, D., et al. (2015). Alström syndrome: mutation Spectrum of ALMS1. *Hum. Mutat.* 36, 660–668. doi: 10.1002/humu.22796
- Mockel, A., Perdomo, Y., Stutzmann, F., Letsch, J., Marion, V., and Dollfus, H. (2011). Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. *Prog. Retin. Eye Res.* 30, 258–274. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.03.001
- Myers, C. T., Hollingsworth, G., Mutr, A. M., Schneider, A. L., Thuesmann, Z., Knupp, A., et al. (2018). Parental mosaicism in “De Novo” epileptic encephalopathies. *N. Engl. J. Med.* 378, 1646–1648. doi: 10.1056/NEJMc1714579
- Nasser, E., Wettschuh, N., Maffei, P., Milan, G., Heller, C., Zrenner, E., et al. (2018). Ophthalmic features of cone-rod dystrophy caused by pathogenic variants in the ALMS1 gene. *Acta Ophthalmol.* 96, e445–e454. doi: 10.1111/aos.13612
- Nerakh, G., and Ranganath, P. (2019). Alström syndrome presenting as isolated dilated cardiomyopathy. *Indian J. Pediatr.* 86, 296–298. doi: 10.1007/s12098-018-2807-9
- O’Leary, N. A., Wright, M. W., Brister, J. R., Clufo, S., Haddad, D., McVeigh, R., et al. (2016). Reference sequence (RefSeq) database at NCBI: current status, taxonomic expansion, and functional annotation. *Nucleic Acids Res.* 44, D733–D745. doi: 10.1093/nar/gkv1189
- Redin, C., Le Gras, S., Mhamdi, O., Geoffroy, V., Stoetzel, C., Vincent, M., -C., et al. (2012). Targeted high-throughput sequencing for diagnosis of genetically heterogeneous diseases: efficient mutation detection in Bardet-Biedl and Alström syndromes. *J. Med. Genet.* 49, 502–512. doi: 10.1136/jmedgenet-2012-100875
- Retterer, K., Juusola, J., Cho, M. T., Vitazka, P., Millan, F., Gibellini, E., et al. (2016). Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet. Med.* 18, 696–704. doi: 10.1038/gim.2015.148
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 17, 405–423. doi: 10.1038/gim.2015.30
- Russell-Eggitt, I. M., Clayton, P. T., Coffey, R., Kriss, A., Taylor, D. S., and Taylor, J. F. (1998). Alström syndrome. Report of 22 cases and literature review. *Ophthalmology* 105, 1274–1280. doi: 10.1016/S0161-6420(98)97033-6
- Stenson, P. D., Ball, E. V., Mort, M., Phillips, A. D., Shaw, K., and Cooper, D. N. (2012). The human gene mutation database (HGMD) and its exploitation

- in the fields of personalized genomics and molecular evolution. *Curr. Protoc. Bioinformatics* 39, 1.13.1–1.13.20. doi: 10.1002/0471250953.b0113s39
- The 1000 Genomes Project Consortium Gibbs, R. A., Boerwinkle, E., Daddapanent, H., Han, Y., Korchina, V., et al. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature* 526, 68–74. doi: 10.1038/nature15393
- Thorvaldsdóttir, H., Robinson, J. T., and Mestrov, J. P. (2012). Integrative Genomics Viewer (IGV): high-performance genomics data visualization and exploration. *Brief. Bioinform.* 14, 178–192. doi: 10.1093/bib/bbs017
- Tremblay, F., LaRoche, R. G., Shea, S. E., and Ludman, M. D. (1993). Longitudinal study of the early electroretinographic changes in Alström's syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 115, 657–665. doi: 10.1016/S0002-9394(14)71466-7
- Van den Abeele, K., Craen, M., Schuff, J., and Metre, F. M. (2001). Ophthalmologic and systemic features of the Alstrom syndrome: report of 9 cases. *Bull. Soc. Belge Ophthalmol.* 67–72.
- Veltman, J. A., and Brunner, H. G. (2012). De novo mutations in human genetic disease. *Nat. Rev. Genet.* 13, 565–575. doi: 10.1038/nrg3241
- Weiss, S., Cohen, L., Ben-Yosef, T., Ehrenberg, M., and Goldenberg-Cohen, N. (2019). Late diagnosis of Alstrom syndrome in a Yemenite-Jewish child. *Ophthalmic Genet.* 40, 7–11. doi: 10.1080/13816810.2018.1561900
- Xu, Y., Guan, L., Xiao, X., Zhang, J., Li, S., Jiang, H., et al. (2016). ALMS1 null mutations: a common cause of Leber congenital amaurosis and early-onset severe cone-rod dystrophy. *Clin. Genet.* 89, 442–447. doi: 10.1111/cge.12617
- Yang, Y., Muzny, D. M., Xia, F., Niu, Z., Person, R., Ding, Y., et al. (2014). Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA* 312, 1870–1879. doi: 10.1001/jama.2014.14601
- Zulato, E., Favaretto, F., Veronese, C., Campanaro, S., Marshall, J. D., Romano, S., et al. (2011). ALMS1-deficient fibroblasts over-express extra-cellular matrix components, display cell cycle delay and are resistant to apoptosis. *PLoS One* 6:e19081. doi: 10.1371/journal.pone.0019081

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Mauring, Porter, Pelletier, Riehm, Leuvre, Gouronc, Studer, Stoetzel, Dollfus and Muller. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Annexe 3 : Atypical Retinal Phenotype in a Patient With Alström Syndrome and Biallelic Novel Pathogenic Variants in ALMS1, Including a de novo Variation.

High prevalence of Bardet-Biedl syndrome in *La Réunion* Island is due to a founder variant in *ARL6/BBS3*

Aurélie Gouronc¹ | Vincent Zilliox² | Marie-Line Jacquemont³ |
 Françoise Darcel⁴ | Anne-Sophie Leuvre¹ | Elsa Nourisson¹ | Manuela Antin¹ |
 Jean-Luc Alessandri⁵ | Bérénice Doray⁶ | Paul Gueguen⁶ | Frédérique Payet⁶ |
 Hanitra Randrianaivo³ | Corinne Stoetzel⁷ | Sophie Scheidecker^{1,7} |
 Hugues Flodrops⁸ | Hélène Dollfus^{7,9,10} | Jean Muller^{1,2,7} 

¹Laboratoires de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

²Unité Fonctionnelle de Bioinformatique Médicale appliquée au diagnostic (UF7363), Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

³UF de Génétique Médicale, GHSR, CHU de La Réunion, Saint Pierre, La Réunion, France

⁴Service des Maladies Neurologiques Rares, GHSR, CHU de La Réunion, Saint Pierre, La Réunion, France

⁵Pole Femme-Mère-Enfants, CH Félix Guyon, CHU de La Réunion, Saint-Denis, La Réunion, France

⁶Service de Génétique, CH Félix Guyon, CHU de La Réunion, Saint-Denis, La Réunion, France

⁷Laboratoire de Génétique Médicale, INSERM, UMRS_1112, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Université de Strasbourg Faculté de médecine de Strasbourg, Strasbourg, France

⁸Service de Pédiatrie, GHSR, CHU de La Réunion, Saint Pierre, La Réunion, France

⁹Centre de Référence pour les affections rares en génétique ophtalmologique, CARGO, Filière SENSGENE, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

¹⁰Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

Correspondence

Dr Jean Muller, Laboratoires de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.
 Email: jeanmuller@unistra.fr

Peer Review

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1111/cge.13768>.

Abstract

Bardet-Biedl syndrome (BBS) is a rare ciliopathy with variable retinal dystrophy, polydactyly, renal abnormalities, obesity, cognitive impairment, and hypogonadism. Biallelic pathogenic variants have been identified in 24 genes, leading to BBS in an autosomal recessive inheritance pattern. In this study, we investigated a cohort of 16 families (20 individuals) presenting with typical BBS originating from *La Réunion* Island using sequencing (Sanger and high-throughput methods) and SNP array. In eight families (12 individuals) we identified the same *ARL6/BBS3* variation [c.535G > A, p.(Asp179Asn)]. Bioinformatics and functional analyses revealed an effect of this variant on the splicing of *ARL6/BBS3*. Owing to the relatively high frequency of this variant, a possible founder effect was suspected. Genotyping of six individuals revealed a common 3.8-Mb haplotype and estimated the most recent common ancestor to about eight generations confirmed by the known genealogy. Knowledge of this founder effect modifies our diagnostic strategy and enables a personalized genetic counseling for patients from *La Réunion* Island. Being the first description of BBS patients from *La Réunion* Island, we could estimate its prevalence between ~1/45000 and ~1/66000 individuals.

KEYWORDS

ARL6/BBS3, Bardet-Biedl syndrome, Founder effect, *La Réunion* Island, SNP array

1 | INTRODUCTION

Bardet-Biedl syndrome (BBS; MIM# 209900) is a rare autosomal recessive ciliopathy affecting 1/160000 live births in northern European populations¹ to 1/13500 live births in high consanguineous populations.² It variably associates retinitis pigmentosa (RP), polydactyly, renal anomalies, obesity, cognitive impairment, and hypogonadism. The ciliopathy phenotype ranges from non-syndromic forms (eg, isolated RP), to pleiotropic conditions such as BBS or Meckel Gruber syndrome (MKS, MIM# 249000); rendering the diagnosis relatively difficult to establish. To date, 24 genes have been involved in BBS explaining the genetic and phenotypic heterogeneity of this disorder.^{3–5}

ARL6/BBS3—a gene coding for a 186-amino acid GTPase—elucidates a limited fraction of BBS patients (1%)⁶ and very rare cases of isolated RP.⁷ Only a few pathogenic *ARL6/BBS3* variants have been reported until now and in 2012, our group described a variant of unknown significance in *ARL6/BBS3* [NM_032146.4:c.535G > A, p.(Asp179Asn)].⁸ In this study, we report eight additional families segregating and defining a founder effect for this variant in La Réunion Island, together with functional evidence of the variant pathogenicity.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Subjects

Written informed consent was obtained from each participant and/or his parents when necessary. The study protocol has been approved by our Institutional Review Board ("Comité de Protection des Personnes," EST IV, N°DC-20142222) and complies with the Declaration of Helsinki. In our local cohort of BBS patients, 20 individuals native from La Réunion Island were investigated.

2.2 | Genetic analysis

Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using the QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Germany) according to the manufacturer's instructions. Following the French diagnostic recommendations (<https://anpgm.fr>),^{4,9} high-throughput sequencing (HTS) of 58 genes⁵ was performed after a negative screening for the recurrent *BBS1* and *BBS10* pathogenic variations (c.1169 T > G and c.271dupT, respectively) (Tables S1 and S2).

cDNA from patient's fibroblasts (F-II.1) and control individuals were obtained from skin biopsies as previously described.¹⁰ RNA was reverse-transcribed using random primers (SuperScript II Reverse Transcriptase, Invitrogen).

Sanger sequencing was performed using BigDye Terminator V1.1 Cycle Sequencing kit on an ABI3500 (Applied Biosystems), according to the manufacturer's instructions. Data were analyzed using SeqPilot (JSI Medical Systems, Germany). Primers are available in Table S3.

2.3 | SNP array and estimation of the age of the variation

Six individuals carrying the *ARL6/BBS3* pathogenic variant and 39 (noninformative) controls were genotyped on 251 283 SNPs using the Illumina Beadchip Array Human Cyto SNP-12 V2.1 (Illumina) and analyzed using PLINK v1.07.¹¹ The data set was pruned according to the recommended PLINK strategy leaving out 33 433 SNPs (missing genotype >0.01 and minor allele frequency < 0.05). Homozygous regions were investigated with a window of 4000 kb containing at least 300 SNPs. The HapMap II data set was used as a reference genetic distance. The shared homozygous regions (Table S4) were used to estimate the distance to the last common ancestor (<https://shiny.wehi.edu.au/rafehi/h/mutation-dating/>).¹²

3 | RESULTS

3.1 | Screening of BBS patients from La Réunion Island

Among the 20 suspected BBS patients from 16 families originating from La Réunion Island, 65% (13 individuals from 9 families) carried biallelic pathogenic BBS variants. The remaining patients (7 individuals from 7 families) did not present any pathogenic variations. One 9-month old patient, presenting only with polydactyly and kidney malformation, was compound heterozygous for pathogenic variations in *BBS10* (c.[271insT];[1016 T > A], p.[Cys91Leufs*5];[Val339Asp]) (Family I, Data S1). Surprisingly 12 patients (from eight families) carried the same homozygous variant in *ARL6/BBS3* [c.535G > A, p.(Asp179Asn)] (Figure 1A). Cosegregation analysis has been successfully performed for family members C-III.1, C-III.2, F-II.1, G-II.5, G-II.6, and I-II.1 (Figure 1B). *ARL6/BBS3*-positive individuals were, 8 to 43 years old, and all presented with a typical BBS phenotype including RP (11/12 individuals), obesity (10/12), polydactyly (8/12, including 2 with meso-axial polydactyly) and learning disabilities (8/12) (Table 1). Renal insufficiency was present in two individuals. Hypogonadism was not reported. Four individuals had type 2 diabetes and hypertension.

3.2 | Pathogenicity of the *ARL6/BBS3* c.535G > A variation

Being one of the shortest BBS genes, only 21 pathogenic variants have been reported in *ARL6/BBS3* including 2 nonsense, 3 splice-site, 11 missenses and 5 large deletions (Figure 2A,B and Table S5). The *ARL6/BBS3* c.535G > A variant is predicted to replace an aspartate with an asparagine at position 179 (p.(Asp179Asn)). According to the Grantham distance, the amino acid change is mild, but in silico analysis based on evolutionary data are in favor of the pathogenicity of this missense although not consistent with each other (Table S6). This is also consistent with the moderate sequence conservation

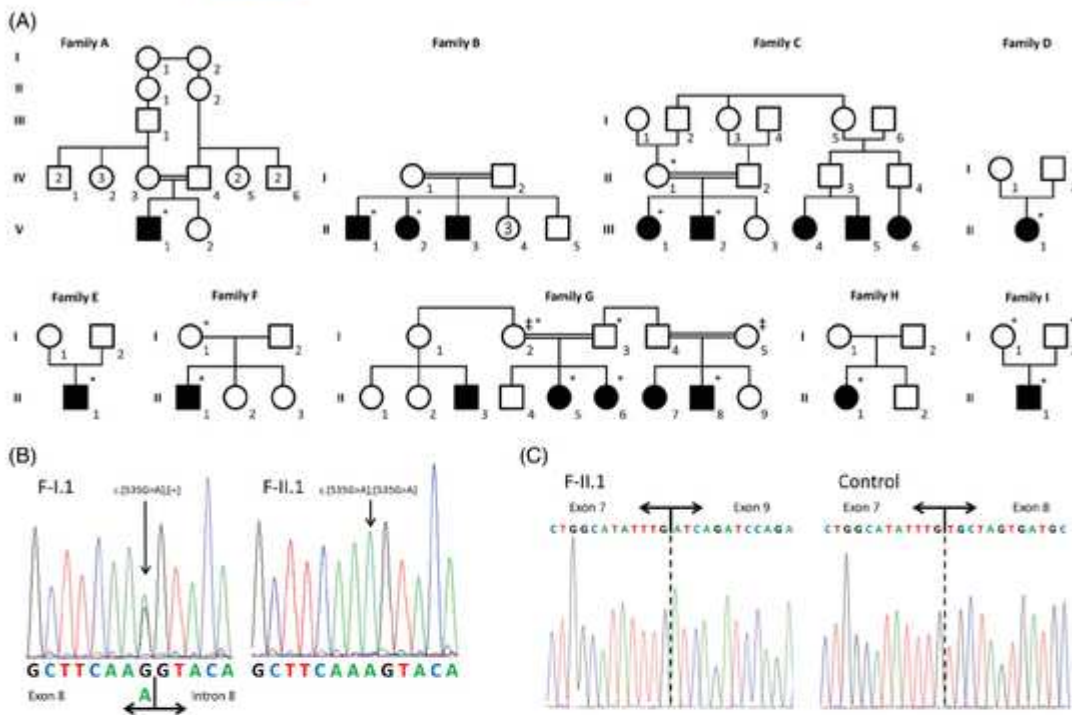


FIGURE 1 Pedigree of the families and analysis of the ARL6/BBS3 c.535G > A variant. A, Pedigrees of the nine reported families (A to I) from La Réunion Island. G-I.2 and G-I.5 are cousins (‡). Available samples are highlighted with a “*”. B, Sanger sequencing examples for healthy heterozygous carrier (F-I.1) and affected homozygous case (F-II.1) are shown. C, Sanger sequencing of the cDNA between exon 3 and 9 in a healthy control (right side) and in one affected individual (F-II.1) (left side) [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

observed (Figure 2C). Analysis of the ARL6/BBS3 protein structure reveals that most of the missenses (5/9) are located in the central β -sheet while, Asp179 is located at the end of α -helix 5, oriented outside of the structure and on the opposite side of the interaction with BBS1 (Figure 2D).

Additionally, being the last base of exon 8 and given the *in silico* predictions (Table S6), an effect on the donor splice site was considered and confirmed by mRNA analysis (F-II.1) leading to the total skipping of exon 8 from ARL6/BBS3 (Figure 1C). Therefore, the HGVS nomenclature was updated to NM_032146.5(ARL6):c.535G > A, r.480_535del, p.(Cys160*) and the variant reclassified as class 5 (pathogenic).

3.3 | Founder effect in La Réunion Island

The identification of the same homozygous variation in 12 individuals strongly suggests a founder effect. Genotyping of six of them using SNP arrays revealed several large homozygous regions on chromosome 3 (ranging from 4.8–67 Mb). The minimal ancestral segment identified by descent represents 3.8 Mb (Table S4). The estimation of

the most recent common ancestor age was -7.9 (4.5–14.2) generations with a confidence coefficient at 0.95. This was confirmed by the reconstruction of La Réunion Island genealogy that identified a common ancestor couple married in 1752 (Figure S1).

4 | DISCUSSION

Since the first description of the ARL6/BBS3 c.535G > A variant at the heterozygous state in a suspected BBS patient from La Réunion Island origin,⁵ we accumulated additional evidence to further consider this variant as a causative class 5 variant. We have collected data from eight families with 12 affected patients, all at the homozygous state supporting replication of this variant. Functional studies using skin fibroblasts from patient F-II.1 revealed the splicing effect of this variant with total skipping of exon 8.

The topography of La Réunion Island as a genetic isolate and its unique history of settlement allowing access to the entire genealogy of the inhabitants are particularly favorable to the emergence and study of recessive diseases as described in the Frys syndrome¹³ or congenital deafness.¹⁴ Our study is the first description of BBS

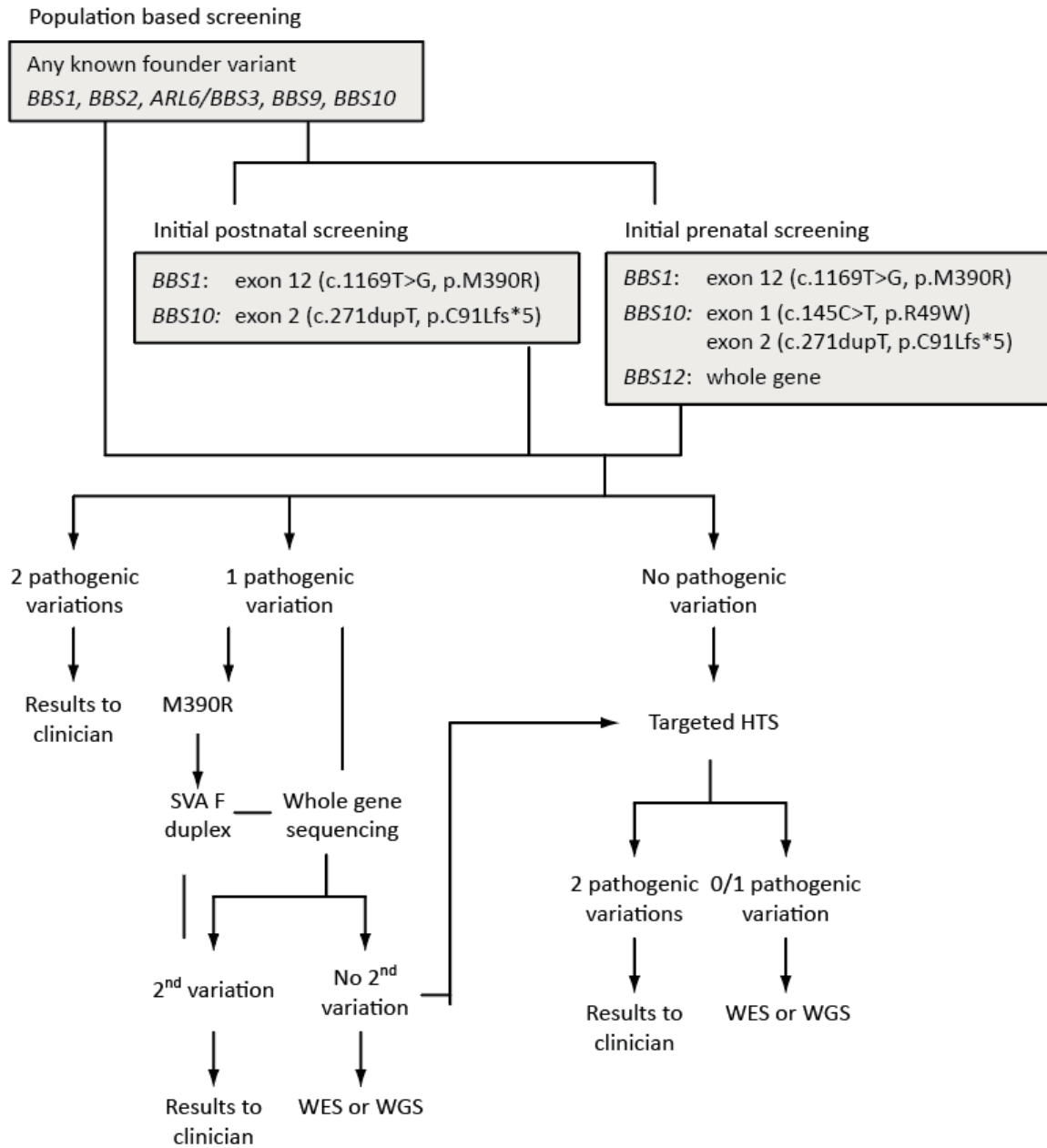
2. Farag TI, Teebi AS. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet*. 1989;36(6):463-464. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1111/j.1399-0004.1989.tb03378.x>.
3. Yıldız Bökükbasi E, Mumtaz S, Afzal M, Woehlbiel U, Malik S, Tolun A. Homozygous mutation in *CEP190* a gene mutated in morbid obesity, in Bardet-Biedl syndrome with predominant postaxial polydactyly. *J Med Genet*. 2018;55(3):189. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1136/jmedgenet-2017-104758>.
4. Mary L, Chennou K, Stoetzel C, et al. Bardet-Biedl syndrome: antenatal presentation of forty-five fetuses with biallelic pathogenic variants in known Bardet-Biedl syndrome genes. *Clin Genet*. 2019;95(3):384-397. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1111/cge.13500>.
5. Wormser O, Gradstein L, Yegorov Y, et al. SCAPER localizes to primary cilia and its mutation affects cilia length, causing Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(6):928-940. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/s41431-019-0347-z>.
6. Khan SA, Muhammad N, Khan MA, Kamal A, Rehman ZU, Khan S. Genetics of human Bardet-Biedl syndrome: an update. *Clin Genet*. 2016;90:3-15. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1111/cge.12737>.
7. Aldahmesh MA, Safieh LA, Alkuraya H, et al. Molecular characterization of retinitis pigmentosa in Saudi Arabia. *Mol Vis*. 2009;15:2464-2469.
8. Redin C, Le Gras S, Mhamdi O, et al. Targeted high-throughput sequencing for diagnosis of genetically heterogeneous diseases: efficient mutation detection in Bardet-Biedl and Alström syndromes. *J Med Genet*. 2012;49(8):502-512. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1136/jmedgenet-2012-100875>.
9. Muller J, Stoetzel C, Vincent MC, et al. Identification of 28 novel mutations in the Bardet-Biedl syndrome genes: the burden of private mutations in an extensively heterogeneous disease. *Hum Genet*. 2010;127(5):583-593. <https://doi.org/10.1007/s00439-010-0804-9>.
10. Scheidecker S, Etard C, Pierce NW, et al. Exome sequencing of Bardet-Biedl syndrome patient identifies a null mutation in the BBSome subunit BBIP1 (BBS18). *J Med Genet*. 2014;51(2):132-136. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1136/jmedgenet-2013-101785>.
11. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559-575. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1086/519795>.
12. Gandolfo LC, Bahlo M, Speed TP. Dating rare mutations from small samples with dense marker data. *Genetics*. 2014;197(4):1315-1327. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1534/genetics.114.164616>.
13. Alessandri J-L, Gordon CT, Jacquemont M-L, et al. Recessive loss of function PIGN alleles, including an intragenic deletion with founder effect in La Réunion Island, in patients with Fryns syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(3):340-349. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/s41431-017-0087-x>.
14. Lerat J, Bonnet C, Cartault F, et al. High prevalence of congenital deafness on Reunion Island is due to a founder variant of LHFPL5. *Clin Genet*. 2019;95(1):177-181. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1111/cge.13500>.
15. Innes AM, Shimura DY, Searby CC, et al. Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (BBS1). *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):429-437.
16. Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, et al. BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet*. 2006;38(5):521-524. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1038/ng1038>.
17. Innes AM, Boycott KM, Puffenberger EG, et al. A founder mutation in BBS2 is responsible for Bardet-Biedl syndrome in the Hutterite population. *Clin Genet*. 2010;78(5):424-431. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1111/cge.12737>.
18. Fieggen K, Milligan C, Henderson B, Esterhuizen AL. Bardet Biedl syndrome in South Africa: a single founder mutation. *S Afr Med J*. 2016;106(6 Suppl 1):572-574. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2016.v106i6.11000>.
19. Muzammal M, Zubair M, Bierbaumer S, et al. Exome sequence analysis in consanguineous Pakistani families inheriting Bardet-Biedl syndrome determined founder effect of mutation c.299delC (p. Ser100Leufs*24) in BBS9 gene. *Mol Gene Genom Med*. 2019;7(8):e834. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1002/mgg.3834>.
20. Innes AM, Shimura D, Seo S, et al. Bardet-Biedl syndrome 3 (Bbs3) knockout mouse model reveals common BBS-associated phenotypes and Bbs3 unique phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(51):20678-20683. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1073/pnas.1107378108>.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Gouronc A, Zilliox V, Jacquemont M-L, et al. High prevalence of Bardet-Biedl syndrome in La Réunion Island is due to a founder variant in *ARL6/BBS3*. *Clin Genet*. 2020;98:166-171. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1111/cge.13768>

Annexe 4 : High prevalence of Bardet-Biedl syndrome in La Réunion Island is due to a founder variant in *ARL6/BBS3*.



Annexe 5 : Arbre décisionnel du diagnostic moléculaire du BBS au sein du laboratoire de diagnostic génétique (HUS).

BIBLIOGRAPHIE

1. Reiter JF, Leroux MR. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol.* sept 2017;18(9):533-47.
2. Mary L, Chennen K, Stoetzel C, Antin M, Leuvrey A, Nourisson E, et al. Bardet-Biedl syndrome: Antenatal presentation of forty-five fetuses with biallelic pathogenic variants in known Bardet-Biedl syndrome genes. *Clin Genet.* mars 2019;95(3):384-97.
3. Yıldız Bölükbaşı E, Mumtaz S, Afzal M, Woehlbier U, Malik S, Tolun A. Homozygous mutation in *CEP19*, a gene mutated in morbid obesity, in Bardet-Biedl syndrome with predominant postaxial polydactyly. *J Med Genet.* mars 2018;55(3):189-97.
4. Wormser O, Gradstein L, Yogev Y, Perez Y, Kadir R, Goliand I, et al. SCAPER localizes to primary cilia and its mutation affects cilia length, causing Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* juin 2019;27(6):928-40.
5. Conduit PT, Wainman A, Raff JW. Centrosome function and assembly in animal cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.* oct 2015;16(10):611-24.
6. Bachmann-Gagescu R. Complexité génétique des ciliopathies et identification de nouveaux gènes. 2014 [cité 22 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/104662>
7. Anvarian Z, Mykytyn K, Mukhopadhyay S, Pedersen LB, Christensen ST. Cellular signalling by primary cilia in development, organ function and disease. *Nat Rev Nephrol.* avr 2019;15(4):199-219.
8. Mockel A, Perdomo Y, Stutzmann F, Letsch J, Marion V, Dollfus H. Retinal dystrophy in Bardet-Biedl syndrome and related syndromic ciliopathies. *Prog Retin Eye Res.* juill 2011;30(4):258-74.
9. Schaefer E. Identification de nouveaux gènes dans le syndrome de Bardet-Biedl. Corrélations génotype-phénotype. Université de Strasbourg; 2017.
10. Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet.* janv 2013;21(1):8-13.
11. Hjortshoj TD, Gronskov K, Brondum-Nielsen K, Rosenberg T. A novel founder *BBS1* mutation explains a unique high prevalence of Bardet-Biedl syndrome in the Faroe Islands. *Br J Ophthalmol.* 1 mars 2009;93(3):409-13.
12. Farag TI, Teebi AS. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet.* 28 juin 2008;36(6):463-4.

13. Bardet G. Sur un syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire (contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire). Thèse de Paris (Le Grand); 1920.
14. Biedl A. Ein Geschwister mit adiposogener Dystrophie. Dtsch Med Wochenschr. 1922;
15. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flintner FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet. juin 1999;36(6):437-46.
16. Forsyth R, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>
17. Schaefer E, Lauer J, Durand M, Pelletier V, Obringer C, Claussmann A, et al. Mesoaxial polydactyly is a major feature in Bardet-Biedl syndrome patients with *LZTFL1* (*BBS17*) mutations: Mesoaxial polydactyly linked to *LZTFL1* mutations. Clin Genet. mai 2014;85(5):476-81.
18. Barnett S. Behavioural phenotype of Bardet-Biedl syndrome. J Med Genet. 1 déc 2002;39(12):76e-76.
19. Moore SJ, Green JS, Fan Y, Bhogal AK, Dicks E, Fernandez BA, et al. Clinical and genetic epidemiology of Bardet-Biedl syndrome in Newfoundland: A 22-year prospective, population-based, cohort study. Am J Med Genet A. 1 févr 2005;132A(4):352-60.
20. Valverde D, Castro-Sánchez S, Álvarez-Satta M. Bardet-Biedl syndrome: A rare genetic disease. J Pediatr Genet. 27 juill 2015;02(02):077-83.
21. Dippell J, Varlam DE. Early sonographic aspects of kidney morphology in Bardet-Biedl syndrome. Pediatr Nephrol Berl Ger. sept 1998;12(7):559-63.
22. Haws RM, Joshi A, Shah SA, Alkandari O, Turman MA. Renal transplantation in Bardet-Biedl Syndrome. Pediatr Nephrol. nov 2016;31(11):2153-61.
23. Deveault C, Billingsley G, Duncan JL, Bin J, Theal R, Vincent A, et al. BBS genotype-phenotype assessment of a multiethnic patient cohort calls for a revision of the disease definition. Hum Mutat. juin 2011;32(6):610-9.
24. Bennouna-Greene V, Kremer S, Stoetzel C, Christmann D, Schuster C, Durand M, et al. Hippocampal dysgenesis and variable neuropsychiatric phenotypes in patients with Bardet-Biedl syndrome underline complex CNS impact of primary cilia. Clin Genet. déc 2011;80(6):523-31.

25. Wingfield JL, Lechtreck K-F, Lorentzen E. Trafficking of ciliary membrane proteins by the intraflagellar transport/BBSome machinery. Wakefield JG, Moores CA, éditeurs. *Essays Biochem.* 7 déc 2018;62(6):753-63.
26. Sokolov M, Yadav RP, Brooks C, Artemyev NO. Chaperones and retinal disorders. In: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 6 déc 2020]. p. 85-117. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876162318300579>
27. Suspitsin EN, Imyanitov EN. Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol.* 15 avr 2016;7(2):62-71.
28. Nakayama K, Katoh Y. Ciliary protein trafficking mediated by IFT and BBSome complexes with the aid of kinesin-2 and dynein-2 motors. *J Biochem (Tokyo).* 1 mars 2018;163(3):155-64.
29. Khan SA, Muhammad N, Khan MA, Kamal A, Rehman ZU, Khan S. Genetics of human Bardet-Biedl syndrome, an updates: Genetics of human Bardet-Biedl syndrome. *Clin Genet.* juill 2016;90(1):3-15.
30. Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, Beck G, Bugge K, Haines HL, et al. Evaluation of Complex Inheritance Involving the Most Common Bardet-Biedl Syndrome Locus (BBS1). *Am J Hum Genet.* févr 2003;72(2):429-37.
31. Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, Muller J, Rix S, Badano JL, et al. BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet.* 1 mai 2006;38(5):521-4.
32. Valverde D, Alvarez-Satta M, Castro-Sánchez S. Alström syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet.* juill 2015;171.
33. Dollfus H. PNDs Syndrome d'Alström - Centre de Référence pour les Affections Rares en Génétique Ophtalmique – 2019. HAS; 2019.
34. Tahani N, Maffei P, Dollfus H, Paisey R, Valverde D, Milan G, et al. Consensus clinical management guidelines for Alström syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 21 2020;15(1):253.
35. Paisey RB, Steeds R, Barrett T, Williams D, Geberhiwot T, Gunay-Aygun M. Alström Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1267/>
36. Brofferio A, Sachdev V, Hannoush H, Marshall JD, Naggert JK, Sidenko S, et al. Characteristics of cardiomyopathy in Alström syndrome: Prospective single-center data on 38 patients. *Mol Genet Metab.* août 2017;121(4):336-43.

37. Baig S, Paisey R, Dawson C, Barrett T, Maffei P, Hodson J, et al. Defining renal phenotype in Alström syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1 juin 2020;35(6):994-1001.
38. Hearn T. ALMS1 and Alström syndrome: a recessive form of metabolic, neurosensory and cardiac deficits. *J Mol Med*. janv 2019;97(1):1-17.
39. Marshall JD, Muller J, Collin GB, Milan G, Kingsmore SF, Dinwiddie D, et al. Alström Syndrome: Mutation Spectrum of *ALMS1*. *Hum Mutat*. juill 2015;36(7):660-8.
40. Rethanavelu K, Fung JLF, Chau JFT, Pei SLC, Chung CCY, Mak CCY, et al. Phenotypic and mutational spectrum of 21 Chinese patients with Alström syndrome. *Am J Med Genet A*. févr 2020;182(2):279-88.
41. Marshall JD, Hinman EG, Collin GB, Beck S, Cerqueira R, Maffei P, et al. Spectrum of *ALMS1* variants and evaluation of genotype-phenotype correlations in Alström syndrome. *Hum Mutat*. nov 2007;28(11):1114-23.
42. Benn P. Uniparental disomy: Origin, frequency, and clinical significance. *Prenat Diagn*. 11 nov 2020;pd.5837.
43. Engel E. A new genetic concept: Uniparental disomy and its potential effect, isodisomy. *Am J Med Genet*. 1980;6(2):137-43.
44. Keren B. La déficience intellectuelle : Du diagnostic en puces ADN à l'identification de gènes candidats. Paris Descartes; 2013.
45. Robinson WP, Langlois S, Schuffenhauer S, Horsthemke B, Michaelis RC, Christian S, et al. Cytogenetic and age-dependent risk factors associated with uniparental disomy 15. *Prenat Diagn*. sept 1996;16(9):837-44.
46. Engel E. Uniparental disomies in unselected populations. *Am J Hum Genet*. oct 1998;63(4):962-6.
47. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular Findings Among Patients Referred for Clinical Whole-Exome Sequencing. *JAMA*. 12 nov 2014;312(18):1870.
48. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. janv 2012;14(1):10-26.
49. Bruechle NO, Steuernagel P, Zerres K, Kurth I, Eggermann T, Knopp C. Uniparental disomy as an unexpected cause of Meckel–Gruber syndrome: report of a case. *Pediatr Nephrol*. oct 2017;32(10):1989-92.
50. Losekoot M, Ruivenkamp C a. L, Tholens AP, Grimbergen JEMA, Vijfhuizen L, Vermeer S, et al. Neonatal onset autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in a patient

homozygous for a PKD2 missense mutation due to uniparental disomy. *J Med Genet.* janv 2012;49(1):37-40.

51. Helm BM, Willer JR, Sadeghpour A, Golzio C, Crouch E, Vergano SS, et al. Partial uniparental isodisomy of chromosome 16 unmasks a deleterious biallelic mutation in IFT140 that causes Mainzer-Saldino syndrome. *Hum Genomics.* 19 2017;11(1):16.

52. Mascari MJ, Gottlieb W, Rogan PK, Butler MG, Waller DA, Armour JAL, et al. The Frequency of Uniparental Disomy in Prader-Willi Syndrome: Implications for Molecular Diagnosis. *N Engl J Med.* 11 juin 1992;326(24):1599-607.

53. Nakka P, Pattillo Smith S, O'Donnell-Luria AH, McManus KF, Mountain JL, Ramachandran S, et al. Characterization of Prevalence and Health Consequences of Uniparental Disomy in Four Million Individuals from the General Population. *Am J Hum Genet.* nov 2019;105(5):921-32.

54. Kunkel TA, Erie DA. Eukaryotic Mismatch Repair in Relation to DNA Replication. *Annu Rev Genet.* 23 nov 2015;49(1):291-313.

55. Veltman JA, Brunner HG. De novo mutations in human genetic disease. *Nat Rev Genet.* août 2012;13(8):565-75.

56. Roach JC, Glusman G, Smit AFA, Huff CD, Hubley R, Shannon PT, et al. Analysis of Genetic Inheritance in a Family Quartet by Whole-Genome Sequencing. *Science.* 30 avr 2010;328(5978):636-9.

57. Lynch M. Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation. *Proc Natl Acad Sci.* 19 janv 2010;107(3):961-8.

58. Itsara A, Wu H, Smith JD, Nickerson DA, Romieu I, London SJ, et al. De novo rates and selection of large copy number variation. *Genome Res.* 1 nov 2010;20(11):1469-81.

59. Acuna-Hidalgo R, Veltman JA, Hoischen A. New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biol.* déc 2016;17(1):241.

60. Carvalho CMB, Lupski JR. Mechanisms underlying structural variant formation in genomic disorders. *Nat Rev Genet.* avr 2016;17(4):224-38.

61. Genome of the Netherlands Consortium, Francioli LC, Polak PP, Koren A, Menelaou A, Chun S, et al. Genome-wide patterns and properties of de novo mutations in humans. *Nat Genet.* juill 2015;47(7):822-6.

62. Geoffroy V, Pizot C, Redin C, Piton A, Vasli N, Stoetzel C, et al. VaRank: a simple and powerful tool for ranking genetic variants. *PeerJ.* 3 mars 2015;3:e796.

63. Backenroth D, Homsy J, Murillo LR, Glessner J, Lin E, Brueckner M, et al. CANOES: detecting rare copy number variants from whole exome sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 8 juill 2014;42(12):e97-e97.
64. Geoffroy V, Herenger Y, Kress A, Stoetzel C, Piton A, Dollfus H, et al. AnnotSV: an integrated tool for structural variations annotation. *Bioinforma Oxf Engl.* 15 2018;34(20):3572-4.
65. 1000 Genomes Project Consortium, Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 1 oct 2015;526(7571):68-74.
66. 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 2016;536(7616):285-91.
67. MacDonald JR, Ziman R, Yuen RKC, Feuk L, Scherer SW. The Database of Genomic Variants: a curated collection of structural variation in the human genome. *Nucleic Acids Res.* janv 2014;42(Database issue):D986-992.
68. Shapiro MB, Senapathy P. RNA splice junctions of different classes of eukaryotes: sequence statistics and functional implications in gene expression. *Nucleic Acids Res.* 11 sept 1987;15(17):7155-74.
69. Reese MG, Eeckman FH, Kulp D, Haussler D. Improved splice site detection in Genie. *J Comput Biol J Comput Mol Cell Biol.* 1997;4(3):311-23.
70. Yeo G, Burge CB. Maximum entropy modeling of short sequence motifs with applications to RNA splicing signals. *J Comput Biol J Comput Mol Cell Biol.* 2004;11(2-3):377-94.
71. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, et al. PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. *Am J Hum Genet.* sept 2007;81(3):559-75.
72. Gandolfo LC, Bahlo M, Speed TP. Dating Rare Mutations from Small Samples with Dense Marker Data. *Genetics.* août 2014;197(4):1315-27.
73. Huerta-Cepas J, Szklarczyk D, Forslund K, Cook H, Heller D, Walter MC, et al. eggNOG 4.5: a hierarchical orthology framework with improved functional annotations for eukaryotic, prokaryotic and viral sequences. *Nucleic Acids Res.* 4 janv 2016;44(D1):D286-293.
74. Mourão A, Nager AR, Nachury MV, Lorentzen E. Structural basis for membrane targeting of the BBSome by ARL6. *Nat Struct Mol Biol.* déc 2014;21(12):1035-41.
75. Waterhouse AM, Procter JB, Martin DMA, Clamp M, Barton GJ. Jalview Version 2--a multiple sequence alignment editor and analysis workbench. *Bioinforma Oxf Engl.* 1 mai 2009;25(9):1189-91.

76. Schrödinger. ThePyMOL Molecular Graphics System. LLC; 2015.
77. Geoffroy V, Stoetzel C, Scheidecker S, Schaefer E, Perrault I, Bär S, et al. Whole-genome sequencing in patients with ciliopathies uncovers a novel recurrent tandem duplication in *IFT140*: GEOFFROY ET AL. *Hum Mutat.* juill 2018;39(7):983-92.
78. Muring L, Porter LF, Pelletier V, Riehm A, Leuvrey A-S, Gouronc A, et al. Atypical Retinal Phenotype in a Patient With Alström Syndrome and Biallelic Novel Pathogenic Variants in *ALMS1*, Including a de novo Variation. *Front Genet.* 21 août 2020;11:938.
79. Redin C, Le Gras S, Mhamdi O, Geoffroy V, Stoetzel C, Vincent M-C, et al. Targeted high-throughput sequencing for diagnosis of genetically heterogeneous diseases: efficient mutation detection in Bardet-Biedl and Alström Syndromes. *J Med Genet.* août 2012;49(8):502-12.
80. ; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee, Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* mai 2015;17(5):405-23.
81. Ministère des outre-mer. La Réunion - Histoire. 29 nov 2016; Disponible sur: <https://outre-mer.gouv.fr/la-reunion-histoire>
82. Gueye N-A, Devkota B, Taylor D, Pfundt R, Scott RT, Treff NR. Uniparental disomy in the human blastocyst is exceedingly rare. *Fertil Steril.* janv 2014;101(1):232-6.
83. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomy and human disease: An overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 20 août 2010;154C(3):329-34.
84. Scheuvens R, Begemann M, Soellner L, Meschede D, Raabe-Meyer G, Elbracht M, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 16 [upd(16)mat]: clinical features are rather caused by (hidden) trisomy 16 mosaicism than by upd(16)mat itself: Maternal uniparental disomy of chromosome 16 [upd(16)mat]. *Clin Genet.* juill 2017;92(1):45-51.
85. Yauy K, de Leeuw N, Yntema HG, Pfundt R, Gilissen C. Accurate detection of clinically relevant uniparental disomy from exome sequencing data. *Genet Med.* avr 2020;22(4):803-8.
86. Retterer K, Juusola J, Cho MT, Vitazka P, Millan F, Gibellini F, et al. Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genet Med.* juill 2016;18(7):696-704.
87. Black HA, Parry D, Atanur SS, Ross D, Rose E, Russell H, et al. De novo mutations in autosomal recessive congenital malformations. *Genet Med.* déc 2016;18(12):1325-6.
88. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature.* août 2012;488(7412):471-5.

89. Jónsson H, Sulem P, Kehr B, Kristmundsdóttir S, Zink F, Hjartarson E, et al. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. *Nature*. sept 2017;549(7673):519-22.
90. Myers CT, Hollingsworth G, Muir AM, Schneider AL, Thuesmann Z, Knupp A, et al. Parental Mosaicism in « De Novo » Epileptic Encephalopathies. *N Engl J Med*. 26 2018;378(17):1646-8.
91. Møller RS, Liebmann N, Larsen LHG, Stiller M, Hentschel J, Kako N, et al. Parental mosaicism in epilepsies due to alleged de novo variants. *Epilepsia*. 11 mai 2019;epi.15187.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :****- à votre mémoire de D.E.S.****- à votre dossier de demande de soutenance de thèse**Nom : GAURONCPrénom : Auréli

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,


Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale : A LETEICH, le 06/12/20

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

Introduction : Les ciliopathies sont des maladies génétiques rares résultant d'un dysfonctionnement des cils primaires ou motiles. Leur mode de transmission est principalement autosomique récessif avec une contribution allélique biparentale. Cependant, des évènements génétiques plus rares peuvent être rencontrés et complexifier le diagnostic moléculaire ou modifier la stratégie diagnostique utilisée au sein du laboratoire.

Matériels et Méthodes : Exploration moléculaire (séquençage Sanger, à haut débit, puces à ADN...) de la cohorte strasbourgeoise de patients atteints de ciliopathies (HUS).

Résultats : Dans cette cohorte de 899 patients, le taux diagnostique du syndrome de Bardet-Biedl (BBS) est de 53% et de 82% pour le syndrome d'Alström (AS). Une disomie uniparentale (UDP) a été identifiée chez 0,5% (n=2/377) à 1% (n=2/193) des BBS selon que la ségrégation familiale ait été faite ou non. De la même façon, les UPD représentent 2% (n=1/50) à 3% (n=1/34) des diagnostics d'AS. Les variants *de novo* représentent 0,5% (n=2/377) à 1% (n=2/193) des diagnostics de BBS et 6% (n=3/50) à 9% (n=3/34) des diagnostics d'AS. Par ailleurs, l'analyse d'une cohorte de patients BBS issus de l'île de la Réunion (8 familles, 10 cas) a permis de mettre en évidence un effet fondateur dans le gène *ARL6/BBS3* liés au variant NM_032146.4:c.535G>A. Notre analyse fonctionnelle a permis de confirmer l'effet du variant (défaut d'épissage de l'exon 8). La confrontation des données moléculaires et de la généalogie de l'île nous a permis de confirmer l'âge d'apparition de la mutation et identifier le couple ancestral en 1752.

Conclusion : L'étude de cette cohorte a ainsi permis de révéler une prévalence non négligeable d'évènements génétiques considérés comme exceptionnels. La connaissance de ces valeurs doit nous sensibiliser à ces situations lors du rendu des analyses génétiques et alerter sur l'importance de l'analyse parentale associée. La connaissance de la présence d'une UPD ou d'un variant *de novo* permet de préciser le conseil génétique et notamment la diminution du risque de récurrence de la maladie lors d'une prochaine grossesse. Enfin, la démonstration d'un effet fondateur dans le gène *ARL6/BBS3* a permis une révision de la stratégie diagnostique du laboratoire.

Rubrique de classement : GENETIQUE MEDICALE

Mots-clés : Ciliopathies – Syndrome de Bardet-Biedl – Syndrome d'Alström – Disomie uniparentale – De novo – Effet fondateur – *ARL6* – *BBS3* – SNP array

Président : Pr Hélène DOLLFUS, PU-PH

Asseseurs : Dr Jean MULLER, MCU-PH
Dr Sophie SCHEIDECKER, MCU-PH
Dr Amélie PITON, MCU-PH

Adresse de l'auteur :

Aurélie GOURONC
5 lotissement les alouettes - Allée du Hougas
33470 LE TEICH