

Best of 2019

La journée dont vous êtes les Héros



Joanna AUD – DNA tree of life - 2017

Programme

HORAIRE

10H15-10-45	1-3
11H-11H45	4-7
12H-12H30	8-10
PAUSE	
14H15-14H45	11-13
15H-15H45	14-16
16 HEURES	Filière AnDDI-Rares

PROGRAMME

2

1. BRAIN SOMATIC MUTATIONS IN MALFORMATIONS OF CORTICAL DEVELOPMENT WITH EPILEPSY (STÉPHANIE BAULAC, PARIS) 3
2. SPECTRE PHÉNOTYPIQUE DES MUTATIONS *NPR2*: ÉTUDE DE 12 PATIENTS ATTEINTS DE DYSPLASIE ACROMESOMÉLIQUE DE TYPE MAROTEAUX ET DE 8 PATIENTS DE PETITE TAILLE 3
3. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DE LA DÉFICIENCE INTELLECTUELLE : RESULTATS DU SÉQUENÇAGE D'EXOME EN TRIO DANS UNE COHORTE DE 818 PATIENTS 4
4. VARIANTS SYNONYMES ET LEUR IMPACT SUR SONIC HEDGEHOG DANS L'HOLOPROSENCEPHALIE (ARTEM KIM, RENNES) 5
5. *GATAD2B*-ASSOCIATED NEURODEVELOPMENTAL DISORDER (GAND), FURTHER DELINEATION OF THE PHENOTYPE IN A SERIES OF 15 PATIENTS (GABRIELLE VERA, ROUEN). 5
6. ÉTUDE NEUROPSYCHOLOGIQUE CHEZ 14 PATIENTS FRANÇAIS ATTEINTS DU SYNDROME DE WHITE-SUTTON ET PORTEURS DE MUTATIONS DANS LE GÈNE *POGZ* (AURORE GARDE, DIJON). 6
7. PROFIL INTELLECTUEL DANS LE SYNDROME DE SILVER-RUSSELL : UNE PREMIÈRE ÉTUDE CHEZ LES ADULTES (MELISSA BURGEVIN, RENNES). 7
8. A NEW PHENOTYPE DISTINCT FROM NICOLAIDES-BARAITSER SYNDROME ASSOCIATED WITH *SMARCA2* VARIANTS INCLUDING A RECOGNIZABLE SYNDROME WITH INTELLECTUAL DISABILITY AND BLEPHAROPHIMOSIS (PAULINE LE TANNO, GRENOBLE). 8
9. UN NOUVEAU HOTSPOT MUTATIONNEL DANS LE GÈNE *SKI* DANS UN CONTEXTE DE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DE SYNDROME DE MARFAN / ANEVRYSMES DE L'AORTE THORACIQUE (CAROLINE RACINE, DIJON) 9
10. A NEW RECOGNIZABLE SYNDROME CAUSED BY MUTATIONS IN THE *PITX1* GENE (GODELIEVE MOREL, NICE) 10
11. FETAL PRESENTATION OF 22Q11 DUPLICATION (LAURA MARY, RENNES) 10
12. BRANCHIO-OCULO-FACIAL SYNDROME: A CASE REPORT ON AN ATYPICAL CASE WITH BROAD INTRA-FAMILIAL VARIABILITY (V.IVASHCHENKO, TOULOUSE). 11
13. SYNDROME DYSTONIE-SURDITE ASSOCIÉ AU VARIANT P.ARG183TRP DU GÈNE *ACTB* : OBSERVATION D'UN NOUVEAU CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE 11

SOLVE RD (L FAIVRE/A VERLOES)

12

14. HALLERMANN-STREIFF : EVALUATION

12

1. Brain somatic mutations in malformations of cortical development with epilepsy (Stéphanie Baulac, Paris)

Sara Baldassari PhD¹, Théo Ribierre MSc¹, Elise Marsan PhD¹, Homa Adle-Biassette MD^{2,3}, Sarah Ferrand-Sorbets MD⁴, Christine Bulteau MD PhD⁴, Nathalie Dorison MD⁴, Martine Fohlen MD⁴, Marc Polivka MD³, Sarah Weckhuysen MD PhD^{1,5}, Georg Dorfmueller MD⁴, Mathilde Chipaux MD PhD⁴ and Stéphanie Baulac PhD¹

1 Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1127; INSERM, U1127; CNRS, UMR 7225; Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), Hôpital Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France. 2 INSERM UMR 1141, Hôpital Robert-Debré, F-75019, Paris, France; Faculté de Médecine Denis Diderot, Université Paris 7, Paris, France. 3 Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Lariboisière, APHP, F-75010, Paris, France. 4 Department of Pediatric Neurosurgery, Rothschild Foundation Hospital, F-75019 Paris, France. 5 Department of Neurology, University Hospital Antwerp, Belgium.

Genetic malformations of cortical development, such as focal cortical dysplasia (FCD), are major causes of severe pediatric refractory epilepsies subjected to neurosurgery. Neuropathological hallmarks of FCDs and HMEs include enlarged dysmorphic neurons (DNs) and balloon cells (BCs). Recently, there has been growing evidence that brain somatic variants play a major role in the etiology of these neurodevelopmental disorders. My talk will provide a comprehensive view of the occurrence of germline and somatic variants in a large cohort of patients with FCD and HME. We use ultra-deep sequencing to search for low-allele somatic variants in paired brain/blood patient samples, as well as pools of microdissected pathological cells to elucidate the genetic cause. Our study unveils two distinct pathogenic mechanisms involving the non-mTOR-related gene *SLC35A2* in FCD1, and mTOR-pathway in FCD2/HME, orienting towards targeted therapies. We also model somatic mutations in the mouse brain combining in utero electroporation and CRISPR-Cas9 gene-editing to reproduce a focal and mosaic genetic hits. Mice with a low-level mosaic rate of crisprized or mutant neurons faithfully reproduced clinical and neuropathological phenotypes of focal epilepsy linked to FCD.

2. Spectre phénotypique des mutations *NPR2*: étude de 12 patients atteints de dysplasie acromésomélisme de type Maroteaux et de 8 patients de petite taille

C. Michot¹, S. Prevost¹, C. Haudry¹, AL. Tourre¹, A. Dieux-Coeslier¹, M. Mathieu-Dramard², M. Rossi³, A. Toutain⁴, G. Baujat¹, S. Rondeau¹, V. Cormier-Daire¹.

¹CRM MOC et Génétique Moléculaire, Hôpital Necker (AP-HP) et Institut Imagine, Paris ; ²CHU Amiens, ³CHU Lyon, ⁴CHU Tours

Acromesomelic dysplasia, Maroteaux type (AMDM, MIM 602875) is a recessively inherited skeletal condition associating severe short stature, short limbs, brachymeta-carpia/-tarsia and brachyphalangia with cone-shaped epiphyses. AMDM is caused by loss-of-function mutations in the *NPR2* gene, which encodes natriuretic peptide receptor B. Heterozygous *NPR2* mutation have been identified in patients harbouring either idiopathic short stature, or dyschondrosteosis-like phenotype. Our study aimed at reviewing the clinical and molecular findings in a cohort of 12 AMDM (from 10 families) and 8 short stature cases (from 8 families) with *NPR2* mutations. Patients' DNAs were all analyzed in the Necker Hospital laboratory of molecular biology. AMDM patients were referred for AMDM, acrodysotosis or cartilage-hair hypoplasia, whereas patients with short stature were initially referred for *SHOX* MLPA testing. *NPR2* mutations were identified in all AMDM cases ; 8 patients were found with heterozygous *NPR2* mutations among more than 200 patients with short stature and normal *SHOX* MLPA testing. Among the AMDM cases, we identified 7 homozygotes and 5 compound heterozygotes, with 15 different mutations (including 4 already described). Mutations were nonsense, frameshift, splice and also missense ones. In patients with short stature, 8 new mutations were found, all missense variants, except one

splicing variant. Noteworthy the heterozygous parents of AMDM patients were of relative small size, especially the mothers ; some fathers were of normal size. All 12 AMDM patients were of short size at birth (43 to 47,5 cm), with also short final height (125-130 cm). Apart small extremities, 6 had large hallux and 7 had short, curved radius with limitation of pronation in 6. 8/12 patients had hyperlaxity, 7/12 had a scoliosis and 8/12 had dental misalignment and arched palate. One patient underwent GH treatment and reached a final height at -3,4 SD (start at -5,5 SD). Heterozygous patients were of normal size at birth and grew between -2,5 to -1,5 SD. They had normal envergure/height ratio, even if X-rays showed thick and slightly curved radius. 2/8 also had slight IV and V brachymetacarpia. Our study supports genetic homogeneity for AMDM. We underline the importance of some specific assessments, including laxity, scoliosis and orthodontics. We also confirm that *NPR2* heterozygous mutations should be considered as cause of short stature with minor skeletal changes. The function of *NPR2* in C natriuretic peptide signaling might lead to therapeutics option in the future.

3. Diagnostic étiologique de la déficience intellectuelle : résultats du séquençage d'exome en trio dans une cohorte de 818 patients

: T. Courtin^{1,2,4}, C. Nava^{1,2}, C. Mignot¹, J. Buratti¹, C. Estrade¹, S. Karagic¹, A. Lafitte¹, E. Lejeune¹, C. Mach¹, V. Olin¹, A. Afenjar³, D. Doummar³, M. Moutard³, T. Billette de Villemeur³, M. Nougues³, L. Burglen³, S. Valence³, B. Héron-Longé³, D. Rodriguez-Levi³, S. Whalen³, D. Haye¹, S. Heide¹, P. Charles¹, C. Depienne¹, I. Marey¹, B. Keren^{1,2}, D. Héron¹

¹Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ; ²Sorbonne Universités, Paris, France ; ³Hôpital Trousseau, Paris, France ; ⁴Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière/CNRS UMR 7225/INSERM 1127, Paris, France

Introduction : La déficience intellectuelle (DI) est une maladie cliniquement et génétiquement hétérogène qui affecte entre 1 et 3 % de la population mondiale. Les avancées technologiques récentes apportées par le séquençage de nouvelle génération (NGS) ont radicalement modifié la prise en charge diagnostique de cette pathologie. Nous présentons ici les caractéristiques cliniques et génétiques d'une cohorte de patients atteints de DI et ayant bénéficié d'un séquençage d'exome en trio. **Patients et méthodes :** 818 patients ont été inclus à partir de 2016 par le biais de consultations de génétique médicale et/ou neuro-pédiatrique. La DI était évaluée sur la base d'un bilan neuropsychologique lorsque disponible, la classification DSM-V était utilisée autrement. L'ensemble des patients ont bénéficié, avant séquençage d'exome, d'une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA) ainsi que d'une recherche d'X-fragile. En cas de négativité, un séquençage d'exome en trio était effectué. L'ensemble des résultats moléculaires ont été discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avant rendu du résultat au patient. **Résultats :** Le taux diagnostique global de l'étude a été de 41 % (338/818 patients). 41 variants ont

été identifiés dans des gènes candidats de DI et ont contribué à leur validation en tant que gène de DI augmentant le taux diagnostique à 47% (379/818 patients). Les variants dominants étaient particulièrement représentés (81%) et la plupart d'entre eux sont apparus de novo (95%). Ces variants étaient situés dans plus de 220 gènes uniques. De façon surprenante, la sévérité de la DI. n'a pas eu d'impact significatif sur le taux diagnostique (léger ID, 66/180, 37% - modéré à sévère ID, 108/419, 44%, p-value = 0.1997). D'autres paramètres, comme l'histoire familiale, l'épilepsie non pas été identifiés non plus comme potentiels facteurs influençant l'efficacité diagnostique du WES (p-value = 0.132 and 0.516). **Conclusion :** Cette étude souligne l'hétérogénéité génétique majeure de la DI et confirme l'intérêt du séquençage d'exome en trio dans le cadre de prise en charge étiologique.

LES PHLEBOTOMIES : UN TRAITEMENT EFFICACE DE LA PORPHYRIE ERYTHROPOÏÉTIQUE CONGÉNITALE

Arienne Mirmiran,^{1*} Antoine Poli,^{1-3*} Cecile Ged,^{4,5} Caroline Schmitt,¹⁻³ Thibaud Lefebvre,¹⁻³ Hana Manceau,^{1,2,6} Raêd Daher,¹⁻³ Boualem Moulouel,³ Katell Peoc'h,^{1,2,6} Sylvie Simonin,^{1,3} Jean-Marc Blouin,^{4,5} Jean-Charles Deybach,¹⁻³ Gaël Nicolas,¹ Hervé Puy,¹⁻³ Emmanuel Richard,^{4,5,§} and Laurent Gouya^{1-3,5§}

¹Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1149, Centre de Recherches sur l'Inflammation, Paris, France ; ²Université de Paris, Paris, France ; ³Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre Français des Porphyrries, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France ; ⁴Univ. Bordeaux, INSERM, BMGIC, U1035, CHU

Bordeaux, Bordeaux, France. ⁵Laboratory of excellence Gr-Ex, Paris, France. ⁶Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, HUPNVS, Laboratoire de Biochimie, Hôpital Beaujon, Clichy, France ; ^{*}Both authors contributed equally to the work. [§]Both authors share coseniorship.

La porphyrie érythropoïétique congénitale (PEC) est une maladie autosomique récessive rare due à un défaut d'activité de l'UROS, la 4^e enzyme de la voie de biosynthèse de l'hème. L'accumulation de porphyrines dans les érythrocytes entraîne une hémolyse chronique. Le dépôt de porphyrines dans la peau est responsable d'une photosensibilité se traduisant par la formation de bulles et, sur le long terme, par des mutilations des zones photo-exposées. Les options thérapeutiques sont peu nombreuses et reposent principalement sur la photoprotection et les hypertransfusions. Pour les cas les plus sévères la greffe de cellules souches hématopoïétiques est indiquée. Il a été montré que des mutations gains de fonction dans le gène *ALAS2* pouvaient être un facteur aggravant de la PEC et que la carence martiale pouvait améliorer les symptômes de la maladie. Nous présentons ici le premier cas de patient atteint de PEC traité par phlébotomies itératives pendant 2 ans afin d'induire une carence martiale. Nous avons observé une disparition de l'hémolyse et une diminution marquée des porphyrines urinaires et plasmatiques. La photosensibilité s'est améliorée significativement. Aucun effet secondaire n'a été à déplorer. L'observation concomitante d'une fratrie atteinte de PEC avec des phénotypes très différents selon leur bilan martial souligne l'importance du fer dans la modulation de l'expression de la maladie. Des cultures de cellules érythroïdes dans différentes concentrations d'holo-transferrine confirment le rôle déterminant du fer dans la production des porphyrines érythrocytaires. Les phlébotomies sont donc un traitement efficace, accessible et bien toléré de la PEC.

4. Variants synonymes et leur impact sur Sonic Hedgehog dans l'Holoprosencéphalie (Artem Kim, Rennes)

Artem Kim¹, Jerome Le Douce¹, Farah Diab¹, Christèle Dubourg^{1,2}, Sylvie Odent^{1,3}, Valérie Dupé¹, Véronique David^{1,2}, Luis Diambra⁴, Erwan Watrin¹, Marie de Tayrac^{1,2}

1 - Univ Rennes, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes) - UMR 6290, F - 35000 Rennes, France ; 2 - Service de Génétique Moléculaire et Génomique, CHU, Rennes, France. ; 3 - Service de Génétique Clinique, CHU, Rennes, France. ; 4 - CREG, CONICET-Universidad Nacional de La Plata, La Plata, CP 1900, Argentina.

Synonymous single nucleotide variants (sSNVs) can generate different molecular alterations affecting pre-mRNA splicing, miRNA, mRNA structure and protein translation. Although clinically relevant, sSNVs are still largely ignored, unless directly associated with splicing defects. In this work, we explore the clinical significance of sSNVs in the Sonic Hedgehog gene (*SHH*), identified in patients affected by holoprosencephaly - a severe developmental defect resulting from incomplete forebrain cleavage. We identified eight sSNVs in *SHH* that are selectively enriched in holoprosencephaly cohort (931 patients) as compared to the general population. We systematically assessed their effect at both mRNA and protein levels using a series of computational approaches and *in vitro* assays. We excluded the impact of these sSNVs on splicing, mRNA folding and miRNA-based regulation. However, 5 out of the 8 identified sSNVs introduced substantial changes in codon usage of *SHH* and were predicted to impact protein translation. We further demonstrate that these 5 sSNVs are associated with a significantly reduced amount of the resulting protein, ranging from 5% to 23%. Remarkably, a significant correlation between experimental values of protein reduction and computational measures of codon usage was observed, indicating the relevance of codon usage measures in predicting the deleterious impact of sSNVs on translation. Considering the critical role of *SHH* in brain development, we demonstrate the clinical relevance of sSNVs in holoprosencephaly. Our study underlines the necessity for deeper investigation of synonymous variants in rare genetic diseases, even in absence of splicing-related defects. Furthermore, we show that deleterious impacts of the sSNVs on protein expression can be accurately predicted using *in silico* estimations of codon usage and thus recommend its use when screening known disease genes.

5. *GATAD2B*-Associated Neurodevelopmental Disorder (GAND), further delineation of the phenotype in a series of 15 patients (Gabrielle Vera, Rouen).

Gabriella Vera¹, Arthur Sorlin², Geoffroy Delplancq², François Lecoquierre¹, Florence Petit³, Thomas Smol³, Alban Ziegler⁴, Dominique Bonneau⁴, Sandra Mercier⁵, Patrick Edery⁶, Gaetan Lesca⁶, Nicolas Chatron⁶, Isalabelle Sabatier⁷, Bénédicte Duban-Bedu⁸, Cindy Colson⁹, Amélie Piton¹⁰, Benjamin Durand¹⁰, Yline Capri¹¹, Laurence Perrin¹¹, Antje Wiesener¹², Christiane Zweier¹², Reza Maroofian¹³, Chris Carroll¹⁴, Hamid Galehdari¹⁵, Neda Mazaheri^{15,16}, Bert Callewaert¹⁷, Fabienne Giuliano¹⁸, Khaloua Zaafrane-Khachnaoui¹⁸, Thierry Frebourg¹, Anne Sophie Lebre¹⁹, Gaël Nicolas¹, Pascale Saugier-Verber¹, Anne-Marie Guerrot¹.

1. Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm U1245 and Rouen University Hospital, Department of Genetics, F 76000, Normandy Center for Genomic and Personalized Medicine, Reference Center for Developmental Disorders, Rouen, France. , 2. Centre de Génétique, CHU Dijon Bourgogne, Unité Fonctionnelle Innovation en Diagnostic génomique des maladies rares, FHU-TRANSLAD, INSERM 1231, Génétique des Anomalies du Développement, Université Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France. , 3. Clinique de Génétique Guy Fontaine, CHU Lille, Univ. Lille, RADEME, EA 7364, 59000, Lille, France. , 4. Department of Biochemistry and Genetics, University Hospital, 49933 Angers Cedex 9, France; UMR CNRS 6214-INSERM 1083 and PREMMI, University of Angers, 49933 Angers Cedex 9, France , 5. Service de génétique médicale, CHU Nantes, Nantes, France , 6. Service de génétique clinique, Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Centre Est- HCL, Lyon, France. , 7. Department of pediatric neurology, Lyon University Hospitals, Lyon, France. , 8. Cytogenetics Service, Saint Vincent de Paul Catholic Hospitals Association of Lille, Free Faculty of Medicine, Lille, France. , 9. Service de Génétique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Caen, France. , 10. Laboratoire de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France. , 11. Department of Genetics, APHP-Robert DEBRE University Hospital, Denis Diderot School of Medicine, Paris University, France. , 12. Institute of Human Genetics, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg, Germany. , 13. Neurogenetics Laboratory, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, WC1N 3BG, UK, 14. Molecular and Clinical Sciences Institute, St George's, University of London, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, UK , 15. Department of Genetics, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran, 16. Narges Medical Genetics and Prenatal Diagnosis Laboratory, East Mihan Ave., Kianpars, Ahvaz, Iran, 17. Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium. , 18. Medical Genetics Unit 2, L'Archet Hospital, Nice, France. , 19. Department of Genetics, Reims University Hospital, Reims, France.

Pathogenic variants in the *GATAD2B* gene have recently been associated with a syndromic neurodevelopmental disorder (GAND) characterized by severe intellectual disability (ID), impaired speech, childhood hypotonia, and dysmorphic features. To date, the phenotype of only seven patients with pathogenic/likely pathogenic has been precisely described, contrasting with the relative frequency of detection of such *GATAD2B* variants. We describe 15 patients with confirmed LoF *GATAD2B* variants and further delineate the clinical phenotype. Developmental delay was severe in all individ with a median age of 2.6 years (range [2-5]) for independent walking and of 3 years (range [1-6]) for first spoken words. *GATAD2B* variant carriers showed very little subsequent speech progress, two patients over 30 years old remaining non-verbal. ID was mostly moderate to severe, with one profound and one mild case, which differs from the original description of severe ID. Most common dysmorphic features included broad forehead, narrow palpebral fissures, deeply set eyes, hypertelorism, wide nasal base, downturned corners of the mouth, and pointed chin. Conversely, prenatal abnormalities, non-cerebral malformations, epilepsy and autistic behavior were uncommon. Other features included feeding difficulties, behavioral abnormalities and unspecific abnormalities on brain MRI. Better knowledge of the clinical phenotype is essential for correct interpretation of the molecular results and accurate patient management.

6. Étude neuropsychologique chez 14 patients français atteints du syndrome de White-Sutton et porteurs de mutations dans le gène *POGZ* (Aurore Garde, Dijon).

A. Garde^{1,2}, J. Cornaton¹, A. Sorlin^{1,2}, S. Moutton^{1,2}, C. Nicolas¹, D. Geneviève³, L. Perrin⁴, P. Khau-Van-Kien⁵, T. Smol⁶, C. Vincent-Delorme⁶, B. Isidor⁷, B. Cogne⁷, A. Afenjar⁸, B. Keren⁹, C. Coubes³, F. Prieur¹⁰, A. Toutain¹¹, Y. Trouselet³, A. Gonzalez¹², C. Bouis¹³, S. Bourgouin¹⁴, S. Lothiaux¹⁵, C. Gonon-Olympiade⁷, K. Giraudat⁸, A. Piton¹⁶, B. Gérard¹⁶, S. Odent¹⁷, A. Vitobello², C. Philippe², C. Thauvin-Robinet^{1,2}, L. Faivre^{1,2}.

1) Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs, FHU TRANSLAD, Hôpital d'Enfants, CHU Dijon, Dijon, France; 2) Inserm UMR1231 GAD, Génétique des Anomalies du Développement, Université de Bourgogne, Dijon, France; 3) Département de Génétique Médicale, Maladies rares et Médecine

Personnalisée, CHRU de Montpellier, Montpellier, France; 4) AP-HP, Department of Genetics, Hôpital Robert Debré, Paris, France.; 5) Unité de Génétique Médicale et Cytogénétique, CHU de Nîmes, Nîmes, France.; 6) Service de génétique clinique Guy Fontaine, CHRU de Lille-Hôpital Jeanne de Flandre, Lille, France; 7) Service de Génétique Médicale, Hôpital Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, 44093 Nantes, France.; 8) Medical Genetics Department, AP-HP, University hospital Armand Trousseau, Paris, France.; 9) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, Centre de Référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares, GRC UPMC «Déficience Intellectuelle et Autisme», Paris, France.; 10) Service de Génétique Médicale, CHU de St Etienne, Hôpital Nord, Saint Etienne, France.; 11) Service de Génétique Clinique, CHRU de Tours, Tours, France; 12) Département de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU de Montpellier, 34000, Montpellier, France ; 13) Institut Jerome Lejeune, Paris, France. ; 14) Cabinet de neuropsychologie, Pôle Médical de la Fontaine, 33000, Nîmes, France ; 15) Institut médico éducatif (IME) Saint Hilaire, 59440, Saint Hilaire sur Helpe, France ; 16) Laboratoire de Diagnostic Génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France.; 17) Service de Génétique Clinique, IGDR (Institut de Génétique et développement de Rennes) (S.O.), CHU de Rennes, University of Rennes, France.

Le syndrome de White-Sutton est une maladie neurodéveloppementale rare caractérisée par un retard de développement, une déficience intellectuelle (DI) et des troubles du comportement, secondaire à des variations pathogéniques du gène *POGZ*. Bien que *POGZ* soit décrit comme un gène de déficience intellectuelle, certains patients peuvent ne présenter que des difficultés d'apprentissage. Le but de cette étude est de décrire le phénotype neurocognitif chez les patients porteurs de variations pathogènes du gène *POGZ*. Cette étude est basée sur une collaboration nationale à travers le réseau AnDDI-Rares. Elle inclut 14 patients de 13 familles (10 filles, 4 garçons) avec des variations pathogènes du gène *POGZ*. Toutes les données cliniques et les tests neuropsychologiques ont été collectés dans les dossiers médicaux par les médecins référents. Dans notre cohorte, nous avons observé 13 variations du gène *POGZ*, incluant 5 indel, 3 non-sens, 2 variants d'épissage et 3 faux-sens. Tous les cas rapportés sont sporadiques à l'exception d'une famille qui suit une transmission autosomique dominante. Parmi les 14 patients, 10 d'entre eux présentent une déficience intellectuelle : 6 avec DI légère, 1 avec DI modérée et 3 avec DI sévère. Les 4 patients restants ont des difficultés d'apprentissage et partagent un profil neurocognitif similaire, incluant un syndrome dysexécutif, des troubles d'attention, une lenteur et des difficultés dans la reconnaissance des affects. 10 patients sur 14 présentent des troubles du comportement, qui incluent de l'anxiété chez 7 patients, des stéréotypies chez 5 patients, un comportement inapproprié chez 5 patients et un retrait social chez 5 patients. Des troubles du sommeil sont rapportés chez 4 patients. Cette étude révèle que le phénotype cognitif des patients porteurs de variations pathogènes dans le gène *POGZ* s'étend de difficultés d'apprentissage avec exclusion de DI à une déficience intellectuelle sévère. Ce constat est important pour les jeunes patients nouvellement diagnostiqués. Cette étude démontre également que des mêmes gènes peuvent être impliqués dans un large spectre de profils neurocognitifs et que les enfants qui présentent des difficultés d'apprentissage pourraient bénéficier de techniques de séquençage haut débit telles que l'exome.

7. Profil intellectuel dans le syndrome de Silver-Russell : une première étude chez les adultes (Mélissa Burgevin, Rennes).

Mélissa Burgevin^a, Agnès Lacroix^a, Genavee Brown^a, Myriam Mikaty^b, Virginie Coutinho^{c,d}, Irène Netchine^e, & Sylvie Odent^{b,f, a}

Univ Rennes, LP3C (Laboratoire de Psychologie: Cognition, Comportement, Communication), EA 1285, F-35000 Rennes, France.,^b Service de Génétique Clinique, Centre de Référence Maladies Rares CLAD-Ouest, CHU de Rennes, Rennes, France.,^c Service de Neuropédiatrie, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France.,^d Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé Des Populations, Inserm, Villejuif, France. ,^e Sorbonne Universités, Inserm, UMR S 938, Centre de Recherche Saint Antoine, Hôpital Armand Trousseau, Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, Paris, France.,^f Univ Rennes, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de Rennes) - UMR 6290, F-35000 Rennes, France ; Service de Génétique Clinique, Centre de Référence Maladies Rares CLAD-Ouest, CHU de Rennes, Rennes, France.

Le syndrome de Silver-Russell (SSR, OMIM#180860) est un syndrome génétique rare dont l'incidence théorique est généralement estimée entre 1/30 000 à 100 000. Jusqu'à présent, peu d'études se sont focalisées sur le profil cognitif des personnes atteintes du SSR. Par ailleurs, ces quelques études sont anciennes, réalisées principalement sur des cohortes pédiatriques et dont les patients inclus étaient diagnostiqués avec des critères non standardisés. À notre connaissance, il n'existe pas de recherches publiées concernant le fonctionnement intellectuel des adultes

atteints de SSR. Notre étude visait donc à établir le profil intellectuel, les forces et faiblesses, des adultes atteints de SSR par rapport à des données normatives. Six hommes et quatre femmes âgés de 18 à 39 ans ont complété l'échelle de Wechsler pour adultes (4^{ème} édition). Les individus inclus présentaient tous un diagnostic clinique confirmé sur des bases moléculaires. Les mesures réalisées comprenaient le quotient intellectuel (QI) des patients ainsi que quatre domaines cognitifs : la compréhension verbale, le raisonnement perceptif, la mémoire de travail, et la vitesse de traitement. Des statistiques descriptives et des corrélations linéaires ont été utilisées pour étudier les facteurs associés aux résultats du QI. Des informations cliniques et médicales telles que les rééducations passées et en cours, les difficultés quotidiennes perçues, ont également été collectées à partir d'entretiens et de questionnaires. Les résultats ont montré que le QI moyen se situait dans la moyenne (M = 95,40 ; DS = 18,55). Les patients avaient de meilleures performances en compréhension verbale par rapport aux autres domaines, constituant ainsi un véritable point fort dans leur profil cognitif. Les patients et/ou leurs familles ont rapporté des difficultés quotidiennes fréquentes : des difficultés d'apprentissage et une faible estime de soi étaient perçues chez 60% des adultes atteints de SSR. Cette première étude documente le fonctionnement intellectuel des adultes atteints de SSR et montre qu'une prise en charge précoce et multidisciplinaire de l'enfance à l'âge adulte semble importante dans ce syndrome pour traiter les problèmes médicaux, cognitifs et psychosociaux potentiels.

8. A new phenotype distinct from Nicolaides-Baraitser syndrome associated with SMARCA2 variants including a recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis (Pauline Le Tanno, Grenoble).

Pauline Le Tanno¹, Gerarda Cappuccio^{2,3}, Camille Sayou⁴, Sergio Sousa⁵, Markéta Havlovicová⁶, Evan E Eichler^{7,8}, Sébastien Moutton^{9,10}, Julien Van-Gils⁹, Christèle Dubourg¹¹, Sylvie Odent¹², Amélie Piton¹³, Helen Firth¹⁴, Kay Metcalfe¹⁵, Moh Anna¹⁶, Chapman Kimberly¹⁶, Annalaura Torella^{3,17}, Vincenzo Nigro^{3,17}, Laurence Perrin¹⁸, Juliette Piard¹⁹, Gwenaél Le Guyader²⁰, Jérôme Govin⁴, Yannis Duffourd²¹, Emilie Tisserant²¹, Raoul CM Hennekam²², Julien Thevenon¹, Antonio Vitobello²¹, Nicola Brunetti-Pierri^{2,3}.

¹Department of Genetics and Reproduction, Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble-Alpes, Grenoble, France., ²Department of Translational Medicine, Federico II University, Naples, Italy., ³Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Naples, Italy., ⁴University Grenoble Alpes, CEA, INSERM, BIG-BGE, 38000 Grenoble, France., ⁵Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra, Portugal., ⁶Department of Biology and Medical Genetics, Charles University Prague-2nd Faculty of Medicine and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic., ⁷Department of Genome Sciences, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, United States of America., ⁸Howard Hughes Medical Institute, University of Washington, Seattle, WA, United States of America., ⁹Reference Center for Developmental Anomalies, Department of Medical Genetics, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France., ¹⁰INSERM, Burgundy University, Dijon, France., ¹¹Service de Génétique Moléculaire et Génomique, BMT-HC « Jean Dausset », Rennes, France., ¹²Univ Rennes, Institut de Génétique et Développement de Rennes (IGDR), Rennes, France., ¹³Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, 67 400, Illkirch, France., ¹⁴Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge Biomedical Campus, Hills Road, Cambridge, CB2 0QQ, UK., ¹⁵Manchester centre for Genomic Medicine, Oxford Rd, Manchester, UK., ¹⁶Department of Genetics and Metabolism, Children's National Medical Center, Washington, District of Columbia, United States of America., ¹⁷Department of Precision Medicine, University of Campania 'Luigi Vanvitelli', Naples, Italy., ¹⁸Department of Genetics, Robert Debré Hospital, AP-HP, Paris, France., ¹⁹Centre de génétique humaine, Université de Franche-Comté, Besançon, France., ²⁰Department of Medical Genetics, Poitiers University Hospital, Poitiers 86021, France., ²¹Inserm UMR 1231 GAD, Genetics of Developmental disorders, Université de Bourgogne-Franche Comté, FHU TRANSLAD, Dijon, France., ²²Department of Pediatrics and Translational Genetics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.

SMARCA2 (MIM#600014) encodes one of the catalytic subunits of the SWI/SNF chromatin remodeling complex. Non truncating variants in the helicase domains of the ATPase region of this gene are responsible for Nicolaides Baraitser syndrome (NBS), a recognizable syndrome with severe intellectual disability, seizures, recurrent dysmorphic features including sparse scalp hair, short metacarpals and/or metatarsals, and prominent interphalangeal joints with broad distal phalanges. Here we describe 16 patients presenting with syndromic intellectual disability not suggestive of NBS for which whole-exome sequencing identified a candidate variant in SMARCA2. We aimed at identifying common clinical features and common signatures using RNA-sequencing. We performed yeast experiments using

CRISPR/Cas9 technology. Over the 16 individuals, nine showed a recognizable phenotype, distinct from NBS. Recurrent features in these nine patients included blepharophimosis, epicanthal folds, along with variable degree of intellectual disability, recurrent pneumonia, and gastrointestinal problems. All of them carried variants localized outside *SMARCA2* helicase domains where NBS-causing variants are located. The remaining seven individuals had various symptoms that were not suggestive neither of NBS nor of this new recognizable syndrome. RNA sequencing enabled to clusterize specific signatures for each groups of patients. Growth assays profiles in yeast mutants could only differentiate typical NBS *SMARCA2* variants from atypical ones, evidencing a different molecular mechanism for this new syndrome, different from NBS, caused by *SMARCA2* loss-of-function. We conclude that, apart from NBS syndrome, *SMARCA2* variants are associated to a new recognizable syndrome that we named BISS, standing for Blepharophimosis Intellectual disability *SMARCA2* Syndrome.

9. Un nouveau hotspot mutationnel dans le gène *SKI* dans un contexte de diagnostic moléculaire de Syndrome de Marfan / Anévrisme de l'Aorte Thoracique (Caroline Racine, Dijon)

Pauline ARNAUD^{1,2,3}, Caroline RACINE⁴, Nadine HANNA², Julien THEVENON^{4,5}, Jean-Luc ALESSANDRI⁶, Dominique BONNEAU⁷, Jill CLAYTON-SMITH⁸, Christine COUBES⁹, Bruno DELOBEL¹⁰, Sophie DUPUIS-GIROD¹¹, Sylvie ODENT¹², Virginie CARMIGNAC⁵, Christel THAUVIN-ROBINET^{5,13}, Carine LE GOFF¹, Guillaume JONDEAU^{1,14}, Catherine BOILEAU^{1,2,3#}, Laurence FAIVRE^{4,5#}

1 Laboratory for Vascular Translational Science, INSERM U1148, Centre Hospitalo-Universitaire Xavier Bichat, 75018 Paris, France. , 2 Département de Génétique, Centre Hospitalo-Universitaire Xavier Bichat, 75018 Paris, France. , 3 UFR de Médecine, Université Paris Diderot, 75018 Paris, France., 4 Centre de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'inter région Est et FHU TRANSLAD, Centre Hospitalier Universitaire Dijon, F-21079 Dijon, France. , 5 INSERM, U1231, Génétique des Anomalies du Développement, F-21079 Dijon, France ; Université de Bourgogne Franche-Comté, UMR Lipides, Nutrition, Cancer, F-21000, France. , 6 Service de Réanimation Néonatale, Pole Femme-Mère-Enfant, CH Felix Guyon, CHU de La Réunion, Saint-Denis, La Réunion, France, 7 Département de Biochimie et Génétique et Mitovasc INSERM 1083, CNRS 6015, CHU Angers, Angers, France, 8 Manchester Centre For Genomic Medicine, St Mary's Hospital, Manchester and University Hospitals NHS Foundation Trust Manchester Academic Health Sciences Centre, United Kingdom; Division of Evolution and Genomic Sciences School of Biological Sciences University of Manchester, United Kingdom, 9 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs Sud-Languedoc Roussillon, Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, Montpellier, France, 10 Centre de Génétique Chromosomique, GHICL, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille, France, 11 Centre de Compétences syndrome de Marfan et syndromes apparentés, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, 12 Centre de Référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'inter région Ouest, Service de Génétique Clinique, Univ Rennes, CNRS, IGDR (Institut de génétique et développement de, Rennes) - UMR 6290, F-35000 Rennes, France, Centre Hospitalier Universitaire Rennes, F-35203 Rennes, France, 13 Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de Causes Rares, Centre Hospitalier Universitaire Dijon, F-21079 Dijon, France, 14 Centre de référence Syndrome de Marfan et pathologies apparentés, APHP, Hôpital Bichat, Paris, France. # These authors equally contributed in the work.

Le syndrome de Shprintzen-Goldberg (SGS) est une maladie rare du tissu conjonctif, caractérisée par des anomalies crânio-faciales, squelettiques et cardiovasculaires. Il est causé par des variants pathogènes dans le gène *SKI*. Jusqu'à maintenant, la description clinique était homogène et les patients présentaient une déficience intellectuelle. Les variants pathogènes connus étaient situés au niveau de 2 hotspots. Dans le cadre d'une démarche diagnostique pour syndrome de Marfan ou Marfan-like, nous avons identifié 9 patients (âgé de 2 à 47 ans) porteurs de 3 variants pathogènes différents dans le gène *SKI* impliquant le même acide aminé Thr180. Sept variants sont confirmés *de novo*. Tous les patients présentaient un habitus marfanoïde et un phénotype morphologique moins sévère; ce qui n'a pas orienté un diagnostic clinique de SGS. Seulement 3 patients présentaient des troubles des apprentissages, sans déficience intellectuelle. Six d'entre eux ont présenté un anévrisme de l'aorte thoracique (ayant conduit à une chirurgie préventive pour le cas le plus âgé). Cette étude de cas permet d'étendre le spectre phénotypique des variants du gène *SKI*. Nous décrivons un nouveau hotspot associé à syndrome marfanoïde sans déficience

intellectuelle. L'implication cardio-vasculaire décrite chez un certain nombre de nos patients confirme la nécessité du diagnostic afin d'adapter le suivi et le traitement.

10. A new recognizable syndrome caused by mutations in the PITX1 gene (Godelieve Morel, Nice)

Ms. Godelieve Morel¹, Ms. Céline Duhamel², Dr. Gaëtan Lesca³, Dr. Nicolas Chatron³, Dr. Audrey Labalme³, Dr. Thomas Simonet⁴, Prof. Damien Sanlaville³, Dr. Julien Thevenon⁵, Prof. Laurence Faivre⁶, Dr. Alice Fassier⁷, Dr. Fabienne Escande², Dr. Florence Petit², Prof. Sylvie Manouvrier², Prof. Patrick Edery³, Prof. David Genevieve⁸, Dr. Massimiliano Rossi³

1. Service de génétique, Centre de compétence Anomalies du Développement, CHU de Nice, Archet 2, , 2. EA7364 Université de Lille, , 3. Service de génétique, Centre de Référence Anomalies du Développement et Centre de Compétence Maladies Osseuses Constitutionnelles, Hospices Civils de Lyon, Bron, , 4. Service de Biostatistique Bioinformatique, CNRS UMR5558, Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive, Equipe Biostatistique Santé, Villeurbanne, et Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, , 5. Service de Génétique, CHU de Grenoble, site Nord, , 6. Service de Génétique et Centre de Référence Anomalies du Développement, Hôpital d'Enfants, CHU de Dijon, , 7. Service d'orthopédie pédiatrique, Centre de Compétence Maladies Osseuses Constitutionnelles Hospices Civils de Lyon, Bron, , 8. Département de génétique, maladies rares et médecine personnalisée, Centre de Référence Maladies Rares SORO, Inserm U1183, Université Montpellier, CHU Montpellier

BACKGROUND: PITX1 (OMIM 602149) is a transcription factor essential for hindlimb morphogenesis. Two *PITX1*-related human disorders have been reported to date: the Liebenberg syndrome (OMIM 186550), due to *PITX1* ectopic expression, characterized by the presence of upper limbs showing a “lower limbs” appearance; *PITX1* deletions or point mutation cause a syndromic picture (OMIM 119800) including clubfoot, right tibial hemimelia and preaxial polydactyly. A *Pitx1*^{-/-} mouse model shows hypoplastic pelvis, patellar agenesis, a small mandible and cleft palate. **OBJECTIVE:** To report the clinical and molecular characterization of a new syndrome due to *PITX1* mutations and to perform functional analysis in order to understand the physiopathological mechanism. **RESULTS:** Patient 1 presented with micrognathia, knee flexion deformity, prenatal onset short stature and urogenital anomalies. His mother (patient 2) showed similar skeletal abnormalities. Patient 3 was an unrelated child presenting with Pierre-Robin sequence, knee flexion deformity and genital abnormalities. Radiological features included mandibular hypoplasia (3/3); patellar hypo/aplasia (3/3); and pelvis abnormalities (3/3) including narrow iliac wings (2/3) and ischiopubic branch hypoplasia (1/3). Whole exome sequencing detected *PITX1* heterozygous missense mutations: c.793G>T in patient 1 and, *de novo* in patient 2; c.412A>C in patient 3 and, in a mosaic status (6% in blood cells) in his asymptomatic father. We investigate the functional effect of these two variants. By western blot and immunofluorescence, we observe that the variants do not affect the expression and localization of PITX1. Yet, by luciferase assay, we observe a decrease in reporter activity. These data suggest that the studied PITX1 variants decrease the transactivation ability of PITX1. **DISCUSSION:** The patients here reported show a distinct recognizable syndrome including first branchial arch, patellar, pelvic and male genital abnormalities due to loss of function *PITX1* mutations. The inheritance pattern is autosomal dominant. A partial clinical overlap is observed also with the Small patella syndrome (OMIM 147891) caused by mutations in *TBX4*, and with the phenotypic spectrum caused by anomalies of *SOX9*, which are downstream targets of PITX1. Our study expands the spectrum of *PITX1*-related disorders and suggests a common pattern of developmental abnormalities in disorders of the *PITX1*-*TBX4*-*SOX9* signaling pathway.

11. Fetal presentation of 22q11 duplication (Laura Mary, Rennes)

Laura Mary^{1,2}, Adélie Perrot¹, Philippe Loget², Marion Beaumont¹, Erika Launay¹, Chloé Quélin², Paul Rollier¹, Gwenaëlle Le Bouar³, Mélanie Fradin⁴, Florence Demurger⁴, Laurent Pasquier⁴, Sylvie Odent⁴, Christèle Dubourg⁵, Marc-Antoine Belaud-Rotureau^{1,6}, Sylvie Jaillard^{1,6}

¹Cytogénétique et Biologie cellulaire, CHU de Rennes; ²Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU de Rennes; ³Gynécologie-obstétrique, CHU de Rennes; ⁴Génétique Clinique, CHU de Rennes; ⁵Génétique

Moléculaire et Génomique, CHU de Rennes; ⁶Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, IRSET, UMR_S 1085, Université de Rennes I

The proximal region of chromosome 22 long arm of is a region prone to non-allelic homologous recombination (NAHR) due to the presence of 8 LCR (Low Copy Repeat, from LCR-A to H). The most frequent consequence of NAHR in this region is a recurrent deletion or duplication between LCR-A and LCR-D (~3 Mb). NAHR between others LCRs are rare, and lead to different sized-imbalances with a variable phenotype. For 22q11.2 duplications, often inherited from a healthy parent, phenotype is even more variable due to variable penetrance, and pathogenicity of the duplications is often uncertain. Only a few patients carrying 22q11.2 duplications are reported in association with prenatal findings. MATERIAL & METHODS: We collected data from fetuses carrying 22q11.2 duplications to better delineate the fetal phenotype associated to these CNVs. 39 fetuses harboring a 22q11.2 duplication are described: 12 fetuses from our data and 27 additional fetuses collected from literature. RESULTS: Typical duplications (N=29) were inherited in 68% of the cases and led to living births in 55% of the pregnancies. The most prevalent signs were increased nuchal translucency and cardiovascular anomalies (almost only anomalies of the left cavities and/or aorta, N=10 cases). Growth retardation, microcephaly or cortical anomalies, were rare (N=4, 1, and 2 respectively). One fetus also had a Turner syndrome. No other pathogenic CNV were found. Atypical duplications (N=10) were inherited in 71% of the cases and led to living births in 30% of the pregnancies. The most prevalent signs were facial anomalies (mainly palatine cleft) and cardiovascular anomalies of various severity (N=7). Cerebral, renal and skeletal anomalies were also more frequent than in patients with typical duplications (N=2, 3, and 3 respectively). Other pathogenic CNV were found in 3 cases (duplication of MID1, unbalanced t(10;18) and 15q13.2q13.3 duplication). CONCLUSION: 22q11.2 duplications are often incompletely penetrant and are observed in patients with various phenotypes. Pathogenicity can be doubtful, and the phenotypic variability can possibly be explained, in some cases, by a second pathogenic hit. Searching for a second molecular hit though NGS may be of interest in these situations of CNVs with variable penetrance.

12. Branchio-Oculo-Facial Syndrome: a case report on an atypical case with broad intra-familial variability (V.Ivashchenko, Toulouse).

V.IVASHCHENKO¹, S.JULIA¹, A.LEBRE², O.PATAT¹ (V Ivashchenko

¹CHU Toulouse Purpan, Toulouse, France, ²CHU Reims, Reims, France.

INTRODUCTION: Branchio-Oculo-Facial syndrome (BOFS, OMIM #113620) is an autosomal-dominant inherited disorder, related to mutations in *TFAP2A* (OMIM *107580). This gene encodes for the AP2- α protein, which plays a major role in human craniofacial development. While cardinal features of this syndrome commonly involve branchial skin defects, oculo-facial abnormalities, and hearing loss, a broad phenotypic variability can hamper the diagnosis in some atypical cases. CASE PRESENTATION: We report two siblings and their mother, with a familial history of Pierre Robin sequence without cleft palate, coloboma, pseudo-cleft aspect of the upper lip, nasolacrimal duct stenosis and hearing loss, with a broad intra-familial variability. Focusing on the severe syndromic Pierre Robin sequence and ear dysplasia in one affected child, a gene panel of mandibulofacial dysostosis (*EFTUD2*, *POLR1A*, *POLR1C*, *POLR1D*, and *TFOC1*) was performed without identifying any mutation. A CGH array showed a 22q11.21 microduplication in one of the affected children, assessed as insufficient to explain the polymalformative familial phenotype. After a second clinical evaluation, a diagnosis of branchio-oculo-facial syndrome was suggested based on the association of "pseudo-cleft" defects of the upper lip, coloboma, and nasolacrimal duct stenosis; Specific Sanger sequencing of *TFAP2A* in the index case revealed a predicted pathogenic c.532+2T>C variant (NM_003220.2) in an heterozygous state, supporting the diagnosis of BOFS. CONCLUSION: This case report highlights the broad variability of BOFS phenotypic spectrum. However, it emphasizes some distinctive clinical features, which can be unrecognised by clinicians, though highly relevant to reach the accurate diagnosis.

13. Syndrome dystonie-surdité associé au variant p.Arg183Trp du gène *ACTB* : observation d'un nouveau cas et revue de la littérature

Silvestre Cuinat¹, Tiphaine Rouaud², Thomas Besnard¹, Benjamin Cogné¹, Philippe Bordure³,

Florent Espitalier³, Mathilde Nizon¹, Marie Vincent¹, Bertrand Isidor¹, Stéphane Bézieau¹, Sandra Mercier¹

¹ *CHU de Nantes, Service de génétique médicale, Nantes, France* ; ² *CHU de Nantes, Service de neurologie, Nantes, France* ; ³ *CHU de Nantes, Service d'ORL, Nantes, France*

Les variations dans le gène ACTB sont responsables du syndrome de Baraitser-Winter, à l'exception du variant p.Arg183Trp qui, à l'état hétérozygote, est associé au syndrome dystonie-surdité de présentation clinique bien distincte.

En complément des 6 cas publiés à ce jour, nous rapportons un nouveau patient, âgé de 31 ans, présentant une surdité de perception congénitale, un retard psychomoteur, des troubles psychiatriques, ainsi qu'une dystonie sévère ayant débuté à l'âge de trente ans. L'IRM cérébrale met en évidence une agénésie de la partie inférieure du vermis cérébelleux non décrite jusqu'alors dans ce syndrome.

Solve RD (L FAIVRE/A VERLOES)

14. Hallermann-Streiff : evaluation