

# Séquençage de génome short-read dans la détection d'anomalie de structure : à propos d'une inversion paracentrique du chromosome 3

S. JEYARAJAH, K. GUIRAND, D. FOUTREL, M. CRESPIEN, S. CHAMIEH, L. PERRIN, C. DUPONT, J. LEVY, AC. TABEL.

Département de Génétique-Unité Fonctionnelle de Cytogénétique, Hôpital Robert Debré (AP-HP), Paris, France

## Introduction

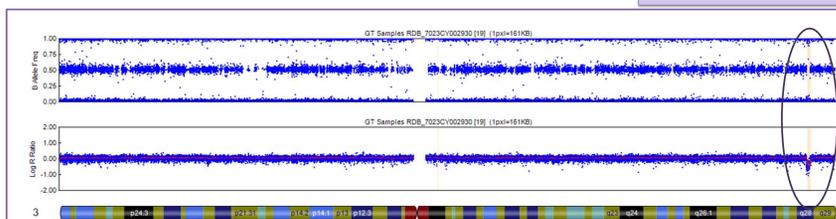
Le séquençage haut débit joue un rôle de plus en plus prépondérant dans le diagnostic postnatal. En particulier, le séquençage de génome en lecture courte est devenu la technique de référence dans un grand nombre de pré-indications, s'inscrivant dans le projet Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025). Dans le cadre de syndromes malformatifs, le séquençage de génome complet (WGS) est l'analyse de deuxième intention réalisée après une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) normale. En effet, le WGS permet d'augmenter le taux diagnostique en identifiant des microremaniements cryptiques (inférieur au seuil de détection de l'ACPA), des anomalies de structure équilibrées caractérisées à l'échelle nucléotidique (translocations, inversions ou insertions) ou déséquilibrées et les variants de séquence échappant eux aussi à l'ACPA.

**Nous présentons un cas pour lequel le génome a permis d'identifier une anomalie de structure équilibrée dont la caractérisation moléculaire nous a conduit au diagnostic.**

## Observation clinique et résultats

Nous rapportons le cas d'une fille de 1 an née en Juillet 2023 qui présente un **syndrome polymalformatif** associant une lèvre bifide, une thrombopénie, une hémorragie pulmonaire, une laryngomalacie et une dysplasie de la hanche.

Première intention : ACPA + FISH

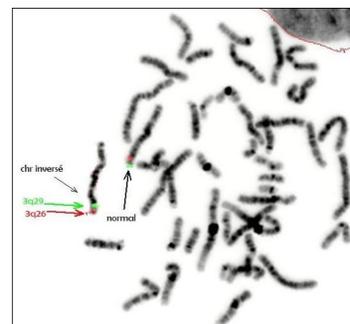
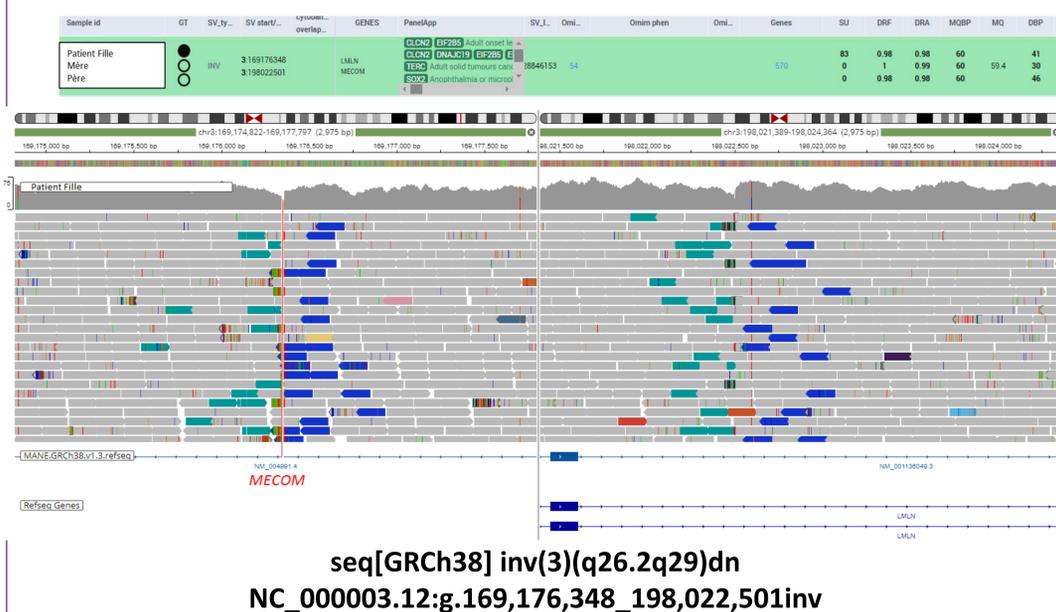


arr[GRCh37] 3q28(190671328\_191499500)x1pat  
Variant de signification inconnue (VSI) héritée du père

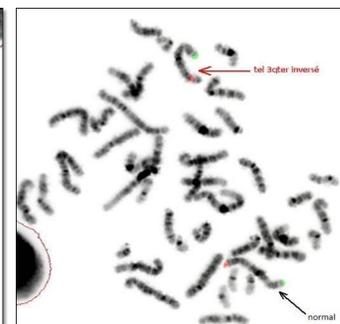
- Sondes utilisées : RP11-1023I16 (3q28) + 3qter (3q29)
- **Validation de la délétion 3q28 héritée du père.**
- CNV classé **VSI**
- **Poursuite des investigations.**

Deuxième intention : WGS, SeqOIA

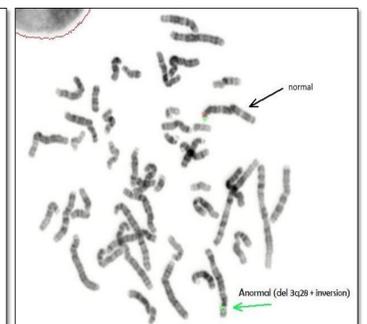
Inversion paracentrique du bras long du chromosome 3 de 28.84 Mb *de novo*



RP11-284A4 (3q26.32)  
+ RP11-196F4 (3q29)



3pter (3p26.3)  
+ 3qter (3q29)



RP11-1023I16 (3q28) +  
RP11-196F4 (3q29)

**Confirmation en cytogénétique de l'inversion paracentrique survenue sur le chromosome 3 porteur de la délétion paternelle.**

Ish inv(3)(q26.2q39)(3qter+, RP11-196F4+, RP11-1023I16-, RP11-278A4+)del(3)(q28)(RP11-1023I16)

Composition des chromosomes 3

## Discussion - Perspectives

**L'inversion du chromosome 3 de novo interrompt le gène MECOM au niveau du point de cassure proximal. Le gène MECOM** est associé à une thrombocytopénie congénitale syndromique de transmission autosomique dominante (# 616738). Le spectre phénotypique est variable associant une thrombocytopénie, une synostose radio-ulnaire, une insuffisance médullaire, des anomalies cranio-faciales, des anomalies squelettiques (incluant une dysplasie acétabulaire/de hanche), une épiglote bifide, une laryngomalacie, une hémorragie pulmonaire, un retard de croissance associé à d'autres anomalies congénitales (PMID : 37067177). **Il s'agit du premier cas d'anomalie de structure impliquant ce gène.**

**Par ailleurs, l'inversion de novo est survenue sur le chromosome 3 porteur de la délétion 3q28 héritée du père. Nous pouvons nous demander si cette délétion a pu favoriser ce remaniement équilibré.**

Ce cas illustre l'apport du WGS en diagnostic et la complémentarité des techniques de génomique. En effet, si le caryotype avait pu identifier l'inversion paracentrique, la résolution ne nous aurait pas permis d'identifier le point de cassure précis. Seule la résolution du WGS a permis la caractérisation moléculaire de ce remaniement équilibré montrant l'interruption du gène *MECOM* dont la dérégulation a mené au syndrome porté par l'enfant.

Ce cas illustre également la nécessité de rediscuter de la stratégie diagnostique des patients porteurs de syndrome malformatif, doit on proposer un WGS en première intention?