

# Complémentarité des approches bio-informatiques en séquençage d'exome pour la détection des variations de structure

Implications sur les taux de diagnostics dans une cohorte de patients porteurs d'anomalies du neurodéveloppement

PAULINE PLANTÉ-BORDENEUVE, MÉLANIE RAMA, PERRINE BRUNELLE, CAROLINE THUILLIER, JAMAL GHOUIMID, EMILIE AIT YAHYA GRAISON, THOMAS SMOL  
CHU DE LILLE, EA 7364 RADEME, UNIVERSITÉ DE LILLE



## CONTEXTE

La détection des Variations de structure (SV) sur le génome est un enjeu majeur du séquençage haut débit car ils sont difficilement identifiables. Pourtant, les SV sont la cause de 10 à 20% des troubles du neurodéveloppement génétique.

Ils sont extrêmement variés, de 50pb à plusieurs mégabases, et à l'organisation complexe : insertions, délétions, inversions, duplications, séquences répétées, translocations. Différentes techniques existent pour les détecter comme la CGH-Array (ou ACPA) ou des pipelines bio-informatiques sur données de séquençage.

Au CHU de Lille, nous avons testé deux outils de détection des SV, développés par DRAGEN, sur des données issues de séquençage d'exome dans une cohorte de 600 patients porteurs d'anomalies du neurodéveloppement, et évalué leurs apports sur les taux diagnostiques.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

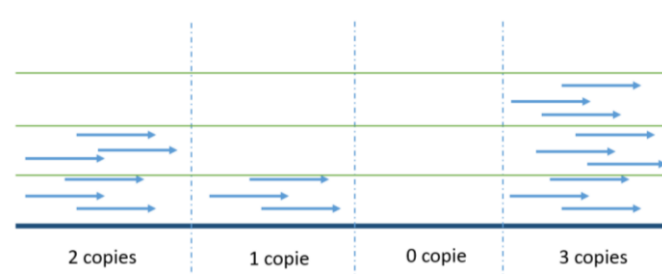


Figure 1 : Schéma de CNV DRAGEN, outil de détection des CNV basé sur la profondeur de lecture

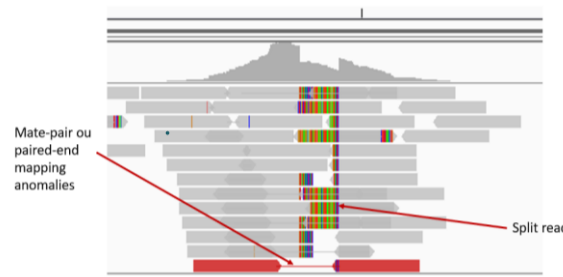


Figure 2 : Schéma de SV DRAGEN, outil de détection des SV basé sur la détection des paired-ends discordants et des splits reads visualisés sur IGV

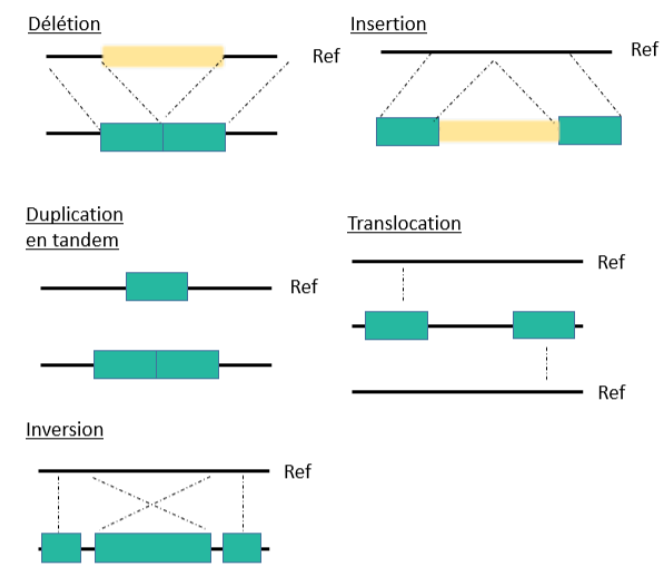


Figure 3 : Schéma des différents types de SV. 1-Délétion, perte de matériel génétique 2-Insertion, gain de matériel génétique 3-Duplication en tandem, gain d'un fragment d'ADN à la suite de l'original 4-Translocation, changement de place d'un fragment d'ADN 5-Inversion, fragment en sens opposé à la position original  
1-2-3 = « Copy Number Variation » ou CNV

## RÉSULTATS

### Comparaison l'identification des CNV identifiés en ACPA versus par séquençage d'exome avec l'outil DRAGEN CNV

70 65 (93%)

- CNV identifiés en ACPA
- CNV détectés par séquençage d'exome

### Comparaison de l'identification des aneuploïdies en ACPA versus séquençage d'exome avec l'outil DRAGEN CNV

6 5 (83%)

- Anomalie chromosomique trouvée en ACPA
- Anomalie chromosomique détectée en séquençage d'exome

8% (n=6/76) d'anomalies non vues en séquençage d'exome

- 3 Mosaïques :
- 3 CNV dans des régions intergéniques ou introniques

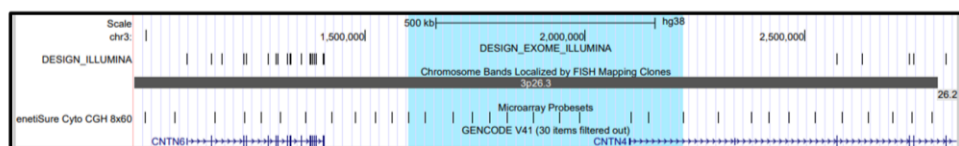


Figure 4 : Comparaison des anomalies identifiées en ACPA ré-identifiées en exome pour valider les pipelines bioinformatiques dans la recherche des CNV. Celles non retrouvées sont dues à des mosaïques faibles ou sont dans des régions introniques – donc non identifiable en exome.

## CONCLUSIONS

Les solutions DRAGEN ont été choisies car facilement implémentables au CHU de Lille, dans la continuité de l'analyse SNV (Single Nucleotide Variant) déjà réalisée.

CNV DRAGEN détecte les événements >250pb et SV DRAGEN >50pb : ils sont complémentaires. Cependant dans la solution choisie, ils ne détectent pas les événements en mosaïque ou dans des régions pauvres en exon. Leur finesse de résolution et le couplage au séquençage des SNV ont permis de trouver 10 nouveaux diagnostics dans cette cohorte de patients porteurs de TND. Et ainsi d'adapter le conseil génétique à ces familles.

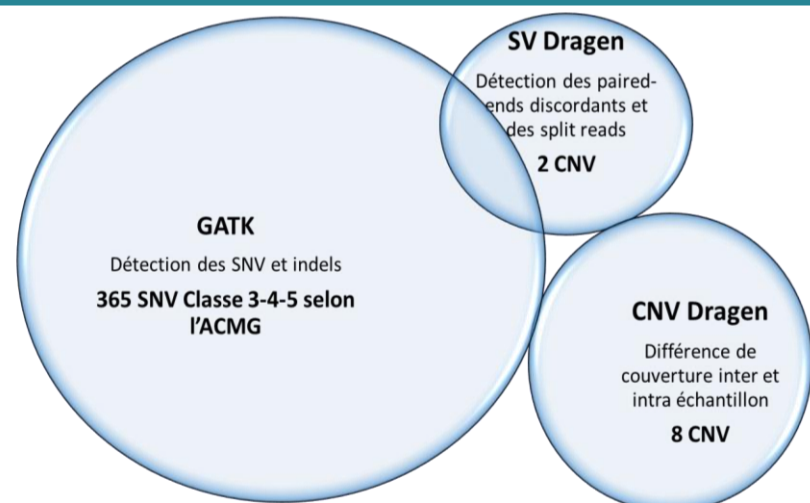


Figure 5 : Outils bioinformatiques ayant servis à l'identification des variants/anomalies en séquençage d'exome chez 600 patients

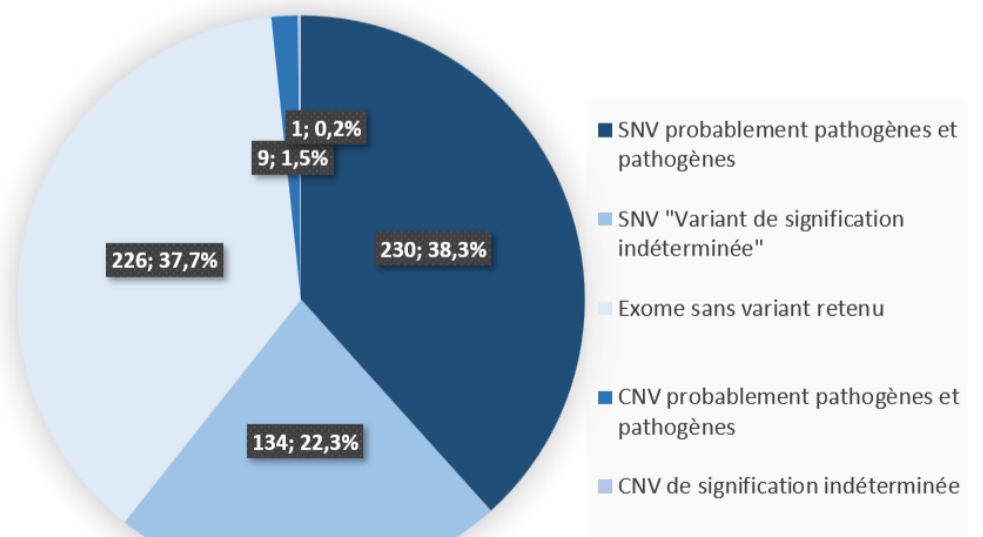


Figure 6 : Classification ACMG des diagnostics rendus après analyse par séquençage d'exome

## REFERENCES & CONTACT INFORMATION

1- Audano PA et al. Characterizing the Major Structural Variant Alleles of the Human Genome. Cell, 2019

2- Riggs ER et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). Genet Med 2020

Mail: pplanteb@gmail.com