

Nouvelles pathologies liées à YY1 et signature épigénétique

Florian Cherik

▶ **To cite this version:**

Florian Cherik. Nouvelles pathologies liées à YY1 et signature épigénétique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03463367

HAL Id: dumas-03463367

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03463367

Submitted on 2 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

N°

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

CHERIK Florian

Présentée et soutenue publiquement le 20/10/20

NOUVELLES PATHOLOGIES LIEES A *YY1* ET SIGNATURE EPIGENETIQUE

Directeur de thèse : Monsieur GENEVIEVE David, Professeur, CHU Montpellier, département de génétique médicale

Président du jury : Madame SARRET Catherine, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :
Monsieur CORNELIS François, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand
Madame FRANCANNET Christine, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Service de génétique médicale
Monsieur VAGO Philippe, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

CHERIK Florian

Présentée et soutenue publiquement le 20/10/20

NOUVELLES PATHOLOGIES LIEES A *YY1* ET SIGNATURE EPIGENETIQUE

Directeur de thèse : Monsieur GENEVIEVE David, Professeur, CHU Montpellier, département de génétique médicale

Président du jury : Madame SARRET Catherine, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :
Monsieur CORNELIS François, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand
Madame FRANCANNET Christine, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Service de génétique médicale
Monsieur VAGO Philippe, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UFR DE MÉDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE D'AUVERGNE	: **JOYON** Louis : **DOLY** Michel : **TURPIN** Dominique : **VEYRE** Annie : **DULBECCO** Philippe : **ESCHALIER** Alain
PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: **CABANES** Pierre : **FONTAINE** Jacques : **BOUTIN** Christian : **MONTEIL** Jean-Marc : **ODOUARD** Albert : **LAVIGNOTTE** Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER	: **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT	: **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION	: **WILLIAMS** Benjamin
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE	: **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE	: **PEYRARD** Françoise
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: **PAQUIS** François

✧✧✧✧✧

UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES	: **DETEIX** Patrice : **CHAZAL** Jean
DOYEN	: **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges -Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DETEIX Patrice – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

PROFESSEURS DE 2ème CLASSE

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M.	CORNELIS François	Génétique
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M.	CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M.	AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M.	BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUIEZE Romain	Hématologie
M.	POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M.	SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M.	EVRARD Bertrand	Immunologie
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine Générale
M.	TANGUY Gilles	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mle	MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle	COSTE Karen	Pédiatrie
Mle	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie

MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE

Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie
M.	MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme	NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme	MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M.	PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M.	PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme	ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme	RICHARD Amélie	Médecine Générale
M.	TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

Remerciements

A Madame le Professeur Catherine SARRET : Merci de me faire l'honneur de bien vouloir présider ma thèse. Cela a toujours été un plaisir de travailler et d'apprendre à vos côtés, même ponctuellement. Je suis pressé de pouvoir bénéficier à nouveau de vos précieux conseils pour la suite de mon aventure en génétique.

A Monsieur le Professeur David GENEVIEVE : Merci de m'avoir accordé la chance de pouvoir réaliser ce semestre dans le service de génétique de Montpellier, ô combien bénéfique pour ma formation. Merci également pour ce sujet de thèse extrêmement intéressant et pour l'encadrement qui allait avec. J'espère sincèrement que nous pourrons continuer à collaborer dans le futur.

A Monsieur le Professeur François CORNELIS : Merci pour tous vos conseils très utiles pour le bon déroulement de mon internat. Merci également pour votre soutien sans faille dans toutes les démarches indispensables que j'ai eu à effectuer dans le cadre de ma formation.

A Madame le Docteur Christine FRANCANNET : Merci infiniment de m'avoir transmis votre passion pour la génétique, votre savoir, et surtout votre humanité et votre bienveillance qui sont indispensables à la pratique de notre métier. J'ai encore beaucoup à apprendre et je suis enchanté de pouvoir continuer cette apprentissage à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Philippe VAGO : Merci pour votre accueil dans le service de cytogénétique, votre disponibilité et votre réactivité pour toutes les fois où je vous ai sollicité. Ce sera un honneur d'intégrer votre équipe de recherche et d'enseignement

A toute l'équipe du service de génétique de Montpellier : Merci pour votre accueil, votre sympathie et votre savoir, qui ont fait de cet interCHU (beaucoup trop court) un stage agréable et riche en apprentissage. Merci à mes co-internes d'un instant mais que je n'oublierai pas.

A toute l'équipe du service de génétique de Clermont-Ferrand : Merci de m'avoir accompagné pendant toute ma formation dans la bonne humeur. J'ai beaucoup appris auprès de vous tous, tout corps de métier confondu. C'est avec un immense plaisir de pouvoir continuer l'aventure à vos côtés. A bientôt.

A tous mes amis et surtout les plus proches qui se reconnaitront, merci pour tout ce qu'on a partagé ensemble, pour tous ces moments de joie. Merci tout simplement d'être mes amis.

A ma famille sans qui rien n'aurait été possible. Si je suis en train d'écrire ces mots c'est parce que vous avez toujours été là pour moi, parce que j'ai toujours pu compter sur votre soutien inconditionnel. Merci pour le bonheur de vous avoir.

Table des matières

Table des matières 11
Liste des tableaux et figures 13
Liste des abréviations 14
Introduction 15
1 Généralités 15
1.1 Diagnostic de la déficience intellectuelle 15
1.2 Régulation de la chromatine 16
2 *YY1* – Etat des connaissances 19
2.1 Syndrome de Gabriele-de-Vries 19
2.2 Structure et fonction de la protéine 21
3 Objectifs de l'étude 23
Méthodes 24
1 Critères d'inclusion et d'exclusion 24
2 Ethique – IRB 24
3 Appel à collaboration 25
3.1 AnDDI-Rares 25
3.2 Groupe DI 25
3.3 ERN-ITHACA 25
3.4 GeneMatcher 26
3.5 Clinical trial 26
4 Phénotype clinique et caractéristiques moléculaires 26
5 Bilans psychométriques 27
6 IRM cérébrale 27
7 Signature épigénétique 27
8 Masque Face2gene 29
Résultats 30
1 Appel à collaboration 30
2 Description de la série 31
2.1 Description des variants 31
2.2 Phénotype clinique 34
2.3 Bilans psychométriques 37
3 IRM cérébrales 38
4 Signature épigénétique 39
4.1 Mise en évidence de la signature épigénétique du syndrome de Gabriele-de-Vries 39

4.2 Score MVP 40
5 Masque face2gene 41
Discussion 42
Conclusion 47
Références bibliographiques 48
Annexes 51

Liste des tableaux et figures

Figures :

Figure 1 : Régulation de la chromatine, **p.17**
Figure 2 : représentation schématique du principe des TAD, **p.18**
Figure 3 : Photographies de face des personnes avec variants *YY1*, **p.20**
Figure 4 : Représentation graphique de la microdélétion de la personne YY1-3, **p.32**
Figure 5 : Représentation graphique de la protéine YY1, **p.33**
Figure 6 : Photographies de face et de profil des personnes avec variant YY1 de notre série, **p.36**
Figure 7 : coupes d'IRM cérébrales des personnes YY1-10, YY1-5 et YY1-7, **p.38**
Figure 8 : Différence de méthylation entre les personnes avec variant YY1 et les personnes contrôles, **p.39**
Figure 9 : Représentation des scores MVP des personnes avec variant YY1 et des contrôles, **p.40**
Figure 10 : Masque face2gene, **p.41**

Tableaux :

Tableau I : Personnes recrutées et inclues en fonction de l'interface de recrutement, **p.30**
Tableau II : Liste des personnes de la série et disponibilité des données, **p.31**
Tableau III : Description des caractéristiques des variants de la série, **p.32**
Tableau IV : Résumé des données cliniques et morphologiques, **p.34**
Tableau V: Données des bilans psychométriques des personnes de la série, **p.37**

Liste des abréviations

aa : acide aminé

ACMG : American College of Medical Genetics and Genomics

ACPA : analyse chromosomique sur puce à ADN

ADN : acide désoxyribonucléique

CGH : comparative genomic hybridization

CHD : chromodomain-helicase-DNA-binding protein

CNV : copy number variation

CTCF : CCCTC-binding factor

DI : Déficience intellectuelle

DNMT : DNA methyl transferase

HAT : histone acetyl transferase

HDAC : Histone deacetylase

IRB : institutional review board

kDa : kilo Dalton

KDM : histone demethylase

KMT : lysine methyl transferase

NMD : nonsense-mediated decay

PNMR : plan national maladies rares

RCIU : retard de croissance intra-utérin

REPO : recruitment of polycomb

SHD : séquençage haut débit

TAD : topologically associated domain

VBM : voxel-based morphometry

WAIS : Wechsler adult intelligence scale

WISC : Wechsler intelligence scale for children

WPPSI : Wechsler preschool and primary scale of intelligence

YY1 : Ying Yang 1

Introduction

1 Généralités

1.1 Diagnostic de la déficience intellectuelle

Selon l'OMS, la déficience intellectuelle (DI) est définie par une capacité significativement réduite à comprendre des informations nouvelles ou complexes et à apprendre et appliquer de nouvelles compétences ; avec pour conséquence une aptitude diminuée à faire face à toute situation de manière indépendante.

Le diagnostic positif de la déficience intellectuelle se fait par l'évaluation du quotient intellectuel (QI) qui permet aussi d'en apprécier la sévérité. Les échelles les plus utilisées sont celles développées par Wechsler : la WISC pour les enfants de plus de 6 ans et la WAIS pour les adultes. Elles permettent une distribution normale du QI dans la population avec une moyenne à 100 et un écart-type de 15. Un personne est donc considérée comme déficiente intellectuelle lorsque son QI est inférieur à 70.

En se basant sur cette distribution, la prévalence de la déficience intellectuelle dans la population est alors généralement estimée entre 2 et 3% (1). D'autres auteurs proposent plutôt une estimation d'environ 1% bien que ce chiffre soit difficile à évaluer précisément car variable en fonction du niveau de développement des pays et du design des études (2,3). La DI est le plus souvent la conséquence d'une anomalie du neurodéveloppement dont les causes sont très hétérogènes. Dans environ 10% des cas, la cause est attribuée à un facteur environnemental ou exogène (infections pré et post-natales, prise de toxiques pendant la grossesse, prématurité, souffrance péri-natale…). Une fois ces causes éliminées, le diagnostic étiologique s'appuie sur la génétique. Actuellement, la stratégie diagnostique repose en première intention sur la CGH-array ou ACPA (analyse chromosomique sur puce ADN) qui permet de détecter les anomalies chromosomiques, cause de la DI dans aussi environ 10 à 15% des situations (4). En seconde

intention, intervient le séquençage haut débit (SHD), soit ciblé (panels de gène), soit pangénomique (séquençage de l'exome). Le séquençage de l'exome permet d'identifier une cause monogénique pour environ 40%, des personnes avec une DI (5,6).

Le séquençage de l'exome à l'avantage de permettre la découverte de nouveaux gènes pouvant être impliqués dans la DI. Les nouveaux gènes candidats nécessitent cependant une étape de recherche pour être formellement associés au phénotype des personnes concernées (7).

Il existe aussi une grande hétérogénéité génétique : en 2016, plus de 800 gènes auraient été confirmés associés à la déficience intellectuelle (8). Une partie de ces gènes est impliquée dans le développement et le fonctionnement cérébral (prolifération et différenciation cellulaire, migration neuronale, établissement et fonctionnement des synapses, métabolisme (9). Plus récemment, les troubles neurodéveloppementaux ont largement été associés à un autre groupe de gènes impliqués dans la régulation de la chromatine qui correspond à la régulation de la transcription par l'épigénétique (10). Il est estimé que 50% des gènes de DI sont impliqués dans la régulation de la chromatine. (Groupe DI, communication personnelle).

1.2 Régulation de la chromatine

La chromatine correspond à l'association de l'ADN à de multiples protéines dont les histones et lui permet différents niveau de compaction. Schématiquement, l'euchromatine, peu compactée, est associée à la transcription ; et l'hétérochromatine, plus dense, correspond à des régions peu exprimées car moins accessibles. La régulation de ces différents états de chromatine permet à des cellules qui ont toutes le même génome, d'avoir des fonctions spécifiques très variées selon leur profil d'expression génique.

D'un point de vue protéique (**Figure 1)**, l'ADN est enroulé autour d'octamères histones (2 H2A, 2 H2B, 2 H3 et 2 H4). Les histones H3 et H4 ont la capacité de subir des modifications post-transcriptionnelles (principalement acétylation et méthylation) à différentes positions de

leurs extrémités N-terminales. Ces groupements acétyle et méthyle correspondent aux marques épigénétiques, qui sont posées et enlevées respectivement par les complexes protéiques « writers » (histone acétylases (HAT), lysine méthyle-transférases (KMT)) et les « erasers » (histone désacétylases (HDAC), lysine déméthylases (KDM)). Ces marques sont lues par les

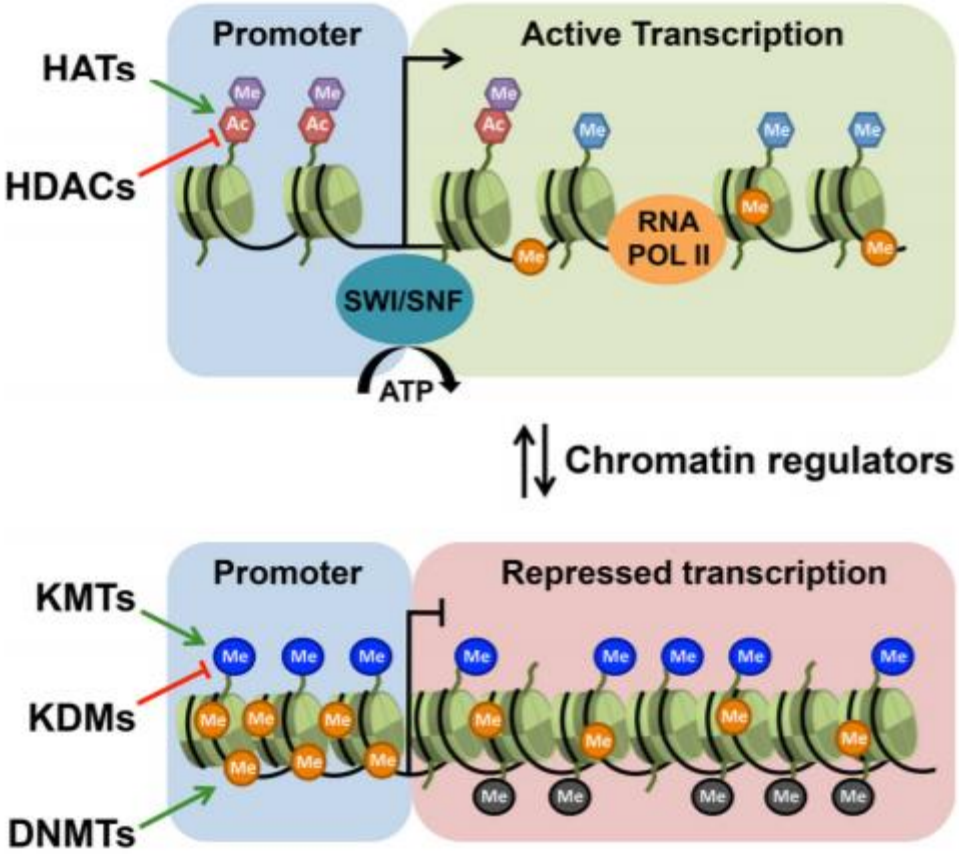


Figure 1 Régulation de la chromatine *par la modification des histones (HAT, HDAC, KMT, KDM) et la méthylation de l'ADN (DNMT). En fonction des groupements méthyle et acétyle présents au niveau du promoteur et du gène, la chromatine est condensée ou décondensée pour réguler la transcription.* (d'après *Mirabella et al, 2015)*

complexes protéiques dits « remodeleurs de la chromatine » (SWI\SNF, INO 80, ISWI, familles des CHD,…). Par le glissement latéral des histones, leur échange et la modification de leur interaction avec l'ADN, la chromatine sera condensée ou décondensée, permettant l'accès ou non aux protéines responsables de la transcription (11). L'ADN peut être directement

méthylé, généralement au niveau des ilots CpG, par les DNMT (DNA methyl transferase). L'ADN méthylé correspond à un état de répression de la transcription.

La modification des histones et la méthylation de l'ADN ont chacune leur propre rôle dans la régulation de la transcription mais il est fortement supposé que ces deux mécanismes sont interconnectés : la présence de groupements méthyle sur l'ADN va influer la modification des histones et inversement (12).

L'ADN présente aussi une organisation en trois dimensions qui permet la formation d'unités fonctionnelles de transcription appelées TAD (Topologycally Associated Domain). Les TAD permettent une interaction physique spécifique entre les régions régulatrices (enhancers) et les promoteurs des gènes dont ils doivent activer la transcription (**Figure 2A**) (13).

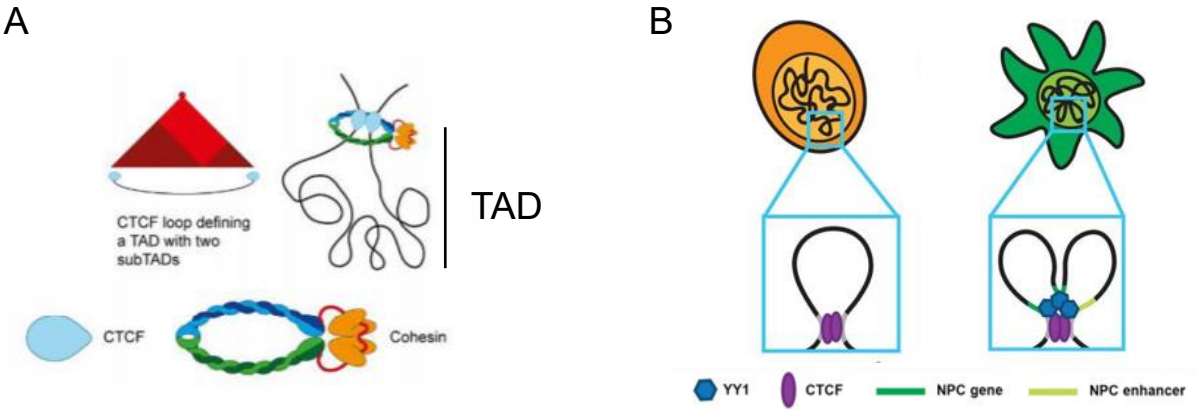


Figure 2 : représentation schématique du principe des TAD*. Adapté de Beagan et al., 2017 et Rowley et Corces, 2018 (A) Les frontières extérieures de la boucle du TAD sont reconnues par la protéine CTCF permettant leur mise en contact qui est maintenu par le complexe protéique des cohésines. (B) YY1 permet au sein de TAD une interaction entre enhancer et promoteur de gènes spécifiques permettant la différenciation de cellules souches (en jaune) en progéniteurs de neurones (en vert)*

2 *YY1* – Etat des connaissances

2.1 Syndrome de Gabriele-de-Vries

2.1.1 Description clinique

En 2010, le séquençage de l'exome de 10 personnes présentant DI a permis de mettre en évidence pour l'un d'eux un variant de novo dans le gène Ying Yang 1 (*YY1*, OMIM*600013) qui n'était à cette date, pas décrit en pathologie humaine (14). Afin d'établir un lien causal entre les variants du gène *YY1* et la DI, Gabriele et al ont décrit une série de 10 personnes avec un variant de novo dans *YY1* (y compris la personne initiale décrite par Vissers et al. (14)) et 13 personnes avec une microdélétion de novo comprenant au moins *YY1* (15).

Le phénotype des personnes avec une microdélétion ne pouvant pas être formellement attribué à l'haplo-insuffisance d'*YY1* seule, la description clinique a été réalisée à partir de ceux présentant un variant pathogène de novo.

Le phénotype décrit est une DI variable (légère à sévère) avec retard dans les acquisitions motrices et du langage, associé à des troubles neurologiques variés (troubles du comportement, mouvements anormaux, anomalies cérébrales), des difficultés d'alimentation, des malformations cardiaques et rénales, des anomalies ophtalmologiques et des particularités morphologiques faciales (**Tableau IV**). Les particularités morphologiques décrites ne sont pas assez spécifiques pour retenir une morphologie faciale reconnaissable. On note quand même la présence d'un signe plus rare et présent chez la moitié des personnes : une indentation centrale de la lèvre supérieure évoquant selon les auteurs une feuille de Gingko (**Figure 3**).



Figure 3 : Photographies de face des personnes avec variants *YY1* décrites par Gabriele et al, 2017 : les particularités morphologiques les plus fréquentes sont un front haut et large, un comblement des espaces périorbitaires, une hypoplasie malaire, une pointe du nez large. La lèvre supérieure indentée est bien visible chez les personnes c et j.

Les phénotypes décrits ont été jugés suffisamment chevauchants pour définir un syndrome qui a alors été nommé syndrome de Gabriele-de-Vries en rapport avec les auteurs (15). Depuis, seulement deux autres personnes avec variant pathogène de novo ont été décrites dans la littérature en 2018 et 2020. Ces deux personnes présentent un phénotype et une morphologie cranio-faciale compatibles avec le syndrome décrit par Gabriele et al. L'une présente cependant au premier plan un tableau neurologique complexe comprenant une dystonie, un tremblement d'action, une ataxie cérébelleuse et une apraxie oculaire (16). L'autre personne présente une myasthénie auto-immune (17).

2.1.2 Données moléculaire

Sur le plan moléculaire, les variants de *YY1* sont retrouvés à l'état hétérozygote. Parmi les 12 variants décrits, on note 6 variants faux-sens et 1 variant correspondant à la délétion d'un acide aminé, non tronquants ; et 5 variants tronquants (3 frameshift et 2 non-sens) (15–17)(**Figure 5**).

Tous les variants faux sens ainsi que la délétion de l'acide aminé sont situés dans le domaine de liaison à l'ADN (doigts de zinc). Les autres variants ont pour conséquence soit la dégradation probable de l'ARNm par le mécanisme nonsense mediated decay (NMD), soit la formation d'une protéine tronquée (perte d'une partie du domaine doigt de zinc). L'haplo-insuffisance d'*YY1* par perte de fonction de la protéine est retenue comme mécanisme pathogénique par Gabriele et al. (15).

2.2 Structure et fonction de la protéine

La protéine YY1, a été décrite initialement comme étant capable d'activer ou de réprimer le promoteur P5 des virus adéno-associés en fonction de la présence ou non de l'oncoprotéine EA1. Les facteurs de transcription étant habituellement soit activateurs soit répresseurs, cette particularité d'être capable de ces deux fonctions lui a valu d'être nommée Ying Yang 1.

La séquence de la protéine YY1 comporte 414 acides aminés (aa) très conservés entre les espèces. Son poids moléculaire est d'environ 44kDa (18).

Le domaine le mieux identifié, correspondant à la portion C-terminale (aa 297 à 414), est constitué de 4 doigts de Zinc type C2H2. La fonction de ce domaine est la liaison à l'ADN.

La portion N-terminale (aa 1 à 154) comporte 2 régions acidiques dont le rôle serait le recrutement de protéines nécessaires à l'activation de la transcription (19). La série de 11 histidines (aa 70 à 80) entre ces 2 régions aurait quant à elle une importance dans la localisation nucléaire d'YY1 (18).

La partie centrale (aa 170 à 200) est riche en glycine et alanine et permet le recrutement de protéines nécessaires à la répression de la transcription telles que les HDAC (19).

Enfin, un domaine nommé REPO (aa 201 à 225) permet le recrutement du complexe Polycomb, impliqué dans la condensation de la chromatine et permettant une répression stable de la

transcription (20) (**Figure 5**). YY1 est donc indirectement impliquée dans la modification des histones et la méthylation de l'ADN.

Il a aussi été suggéré qu'YY1 ait une importance dans l'organisation 3D du génome au sein des TAD. En effet, il a été proposé que, lors de la différenciation des cellules souches en progéniteurs de neurones, YY1 serait capable de se lier d'une part aux enhancers et d'autres part aux promoteurs de gènes spécifiques des progéniteurs de neurones. Puis par homodimérisation, YY1 permettrait une interaction physique entre ces deux régions régulatrices, tout en formant des boucles. Ce mécanisme est identique à celui assuré par la protéine CTCF qui permet de mettre en contact les régions insulatrices de l'ADN et ainsi former les « boucles » correspondant aux TAD. YY1, en coopération avec CTCF, permettrait donc la formation de sous-unités fonctionnelles de transcription (boucles à l'intérieur des boucles) nécessaires à la différentiation des cellules souches en progéniteurs de neurones (21). (**Figure 2B**)

Ce mécanisme d'interaction d'ADN à longue distance a aussi été évoqué concernant la maturation des lymphocytes B (22) et même considéré comme potentiellement commun à toutes les cellules des mammifères (23).

Ces données suggèrent que le rôle d'YY1 serait à la fois structural, par la formation de boucles mettant en contact enhancers et promoteurs, et à la fois fonctionnel par le recrutement de protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine. Le tout dans le but de réguler la transcription de gènes spécifiques. Ceci est confirmé par Gabriele et al. (15) qui montre que l'haploinsuffisance d'*YY1* entraine une diminution globale de l'occupation d'YY1 sur le génome, ce qui a pour conséquence une perte de l'acétylation des histones (H3K27) dans certaines régions. La conséquence finale est une modification de la transcription de certains gènes, spécifiquement lorsque YY1 est impliquée dans une interaction distale entre l'enhancer et le promoteur.

3 Objectifs de l’étude

Les objectifs de cette étude observationnelle, rétrospective et internationale sont, pour le syndrome de Gabriele-de-Vries :

- La précision du phénotype clinique
- Le recueil des données moléculaires concernant *YY1*
- La description du profil neuropsychologique
- La description des caractéristiques de l’IRM cérébrale
- L’étude de la signature épigénétique

Méthodes

1 Critères d'inclusion et d'exclusion

Le critère d'inclusion dans la série était la présence d'un variant pathogène ou probablement pathogène selon les critères de l'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), SNV ou CNV.

En cas d'impossibilité d'obtenir l'échantillon d'ADN, si les données phénotypiques étaient indisponibles ou déjà publiées, la personne était exclue de la série.

2 Ethique – IRB

Cette recherche est en conformité avec la loi Informatique et Libertés, et avec la méthodologie de référence MR-004 relative aux traitements de données à caractères personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé (Conformité au Règlement Général sur la Protection des données).

Après examen par l'Institut Review Board (IRB) du Centre Hospitalo-Universitaire de Montpellier, il lui a donc été attribué le numéro d'approbation suivant : IRB-MTP_2020_05_202000459. (**Annexe I**)

Une note d'information à destination des personnes (et de leurs éventuels représentants légaux) concernées par l'étude a été rédigée en anglais et français. Elle comporte les éléments concernant le déroulement et les objectifs du projet de recherche ainsi que leurs droits. Un exemple est proposé en **Annexe II**.

3 Appel à collaboration

Afin de constituer une série de personnes présentant un variant (SNV ou CNV) du gène *YY1*, un appel à collaboration national et international a été effectué par l'intermédiaire de différents outils et réseaux détaillés ci-dessous.

3.1 AnDDI-Rares

AnDDI-Rares et une est une des 23 filières de santé « maladie rare » s'intégrant dans le 2ème Plan National Maladies Rares (PNMR) 2011 – 2016. Elle permet la coordination nationale de la prise en charge des anomalies du développement avec ou sans déficience intellectuelle.
Un appel à collaboration a été effectué par l'intermédiaire de leur site WEB (http://anddi-rares.org/nos-actions/innover/appels-a-collaboration/)

3.2 Groupe DI

Le groupe DI est un réseau national d'experts clinico-biologique spécialisé dans la déficience intellectuelle et coordonné par les Dr et Pr Pascale Saugier-Veber, Amélie Piton et Bénédicte Gérard. Un appel à collaboration a été effectué par l'intermédiaire de ce réseau.

3.3 ERN-ITHACA

ERN-ITHACA est un réseau européen de centres de référence sur le thème des malformations congénitales rares et handicaps intellectuels rares. Un appel à collaboration a été effectué par l'intermédiaire de leur site WEB (https://ern-ithaca.eu/call-for-projects-collaboration/).

3.4 GeneMatcher

GeneMatcher est un site WEB (https://genematcher.org/) d'accès libre développé par le Baylor-Hopkins Center for Mendelian Genomics, pour faciliter la mise en relation des équipes de recherche. Il permet de « poster » un ou plusieurs gènes d'intérêt et d'obtenir les coordonnées de chercheurs ayant posté le même gène. Cet outil en ligne nous a permis de contacter par e-mail des chercheurs et/ou cliniciens susceptibles de travailler sur le gène *YY1*.

3.5 Clinical trial

Le protocole de l'étude a été soumis à la base de donnée internationale ClinicalTrials.gov, permettant sa visibilité à l'ensemble des chercheurs ou cliniciens émettant une requête concernant le gène *YY1*. Ce protocole a été accepté et le numéro NCT04381715 lui a été attribué.

4 Phénotype clinique et caractéristiques moléculaires

Le recueil des données cliniques et des caractéristiques moléculaires a été fait de façon collaborative. Chaque clinicien acceptant de participer à l'étude a rempli un tableur excel concernant la personne qu'il suit. Ce tableur a été conçu en reprenant de manière exhaustive et organisée l'ensemble des signes cliniques préalablement décrit dans le syndrome de Gabriele-de-Vries. Ceux-ci sont répertoriés sur la page web dédiée au gène *YY1* du site https://humandiseasegenes.nl/ (Gabriele et al).

Le caractère pathogène ou probablement pathogène des variants proposés a été vérifié à l'aide de l'outil Varsome (https://varsome.com/) qui propose une classification automatique selon les critères de l'ACMG (24).

5 Bilans psychométriques

Les résultats des bilans psychométriques ont été collectés de sorte à comparer le quotient intellectuel total (QIT) et les différents indices intermédiaires : indice de raisonnement perceptif (IRP), indice de compréhension verbale (ICV), indice de mémoire de travail (IMT) et indice de vitesse de traitement (IVT), indice de raisonnement fluide (IRF) et un indice visuo-spatial (IVS), en fonction de la mallette de test utilisée. (différentes versions du WISC (enfants de 6 à 16 ans), du WAIS (adultes) et du WPPSI, pour les enfants à partir de 2 ans et jusqu'à 7 ans).

6 IRM cérébrale

Les images des IRM cérébrales des personnes de la série ont été collectées et transmises au service de neuroradiologie du CHU de Montpellier.

L'objectif est la réalisation d'une analyse morphométrique utilisant les voxels ou voxel-based morphometry (VBM), étude volumétrique permettant la comparaison de la concentration en matière, voxel par voxel.

La réalisation de la VBM nécessite la réalisation de séquences 3D T1 MPRAGE WIP.

7 Signature épigénétique

L'ADN a été extrait à partir de sang périphérique à l'aide de techniques standard. Les échantillons d'ADN ont été collectés puis envoyé au laboratoire du Dr Bekim Sadikovic au London Health Sciences Centre pour la réalisation de l'analyse de la méthylation pangénomique selon le protocole suivant.

Après une étape de traitement de l'ADN par bisulfite, permettant de convertir les cytosines non méthylées en uracile, l'analyse de la méthylation a été effectuée à l'aide de puce à ADN Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip, selon le protocole fournit par le fabricant (San

Diego, Californie, USA). Entre 450000 et 850000 îlots CpG couvrant 99% des gènes RefSeq sont analysés.

Les données d'intensité des signaux méthylés et non méthylés ont été importées dans le logiciel R 3.5.2 pour l'analyse. Une normalisation a été effectuée selon la méthode d'Illumina avec une correction du fond. Les sondes dont la valeur p de détection était > 0,01, celles situées sur les chromosomes X et Y, celles connues pour contenir un SNP au niveau des îlots CpG, et les sondes connues pour présenter des réactions croisées avec des régions chromosomiques autres que leurs régions cibles, ont été retirées. Les puces présentant un taux de sondes défaillantes supérieur à 5 % ont été exclues de l'analyse.

Le niveau de méthylation de chaque sonde a été associé à une valeur bêta, calculée à partir du rapport entre les signaux méthylés et la somme totale des signaux non méthylés et méthylés, compris entre 0 (pas de méthylation) et 1 (méthylation complète). La densité de méthylation de tous les échantillons a été examinée de manière pangénomique, et ceux qui s'écartaient d'une distribution bimodale ont été exclus.

A chaque site CpG analysé, 2 facteurs ont été calculés pour chaque groupe d'individus (les cas et les témoins) : la différence de méthylation moyenne (taille de l'effet), et la probabilité que la différence observée soit un faux positif (valeurs p). Etant donné que la technologie utilisée manque de sensibilité pour détecter de très faibles variations de méthylation, et que le nombre de sites CpG analysés est élevé, des seuils stricts ont été appliqués aux facteurs calculés (différence de méthylation et valeur p) pour la sélection des sondes d'intérêt. La différence de méthylation absolue entre les 2 groupes de sujets comparés était multipliée par la valeur négative de la transformation logarithmique de la valeur p (-log(valeur p)). Les CpG d'intérêt ont été sélectionnés en utilisant une différence de méthylation minimale et une valeur p maximale.

La liste des sondes d'intérêt a été utilisée pour effectuer le regroupement hiérarchique (« clustering » hiérarchique), générant une heatmap, et effectuer une étude de positionnement multidimensionnel (« multidimensional scaling », MDS). Le score de pathogénicité du variant de méthylation ou score MVP (methylation variant pathogenicity) a été calculé pour chaque variant *YY1* de notre série.

8 Masque Face2gene

Pour tenter d'établir un « masque » représentant les particularités morphologiques faciales du syndrome de Gabriele-de-Vries, les photos de face des personnes de notre série et de la littérature ont été compilées à l'aide de l'application de recherche (1)de l'outil Face2gene (FDNA Inc. Boston, MA, USA) libre d'utilisation pour les généticiens. Face2gene est un outil basé sur la technologie de reconnaissance faciale et développé dans le but d'aider au diagnostic syndromique.

Résultats

1 Appel à collaboration

L'appel à collaboration a permis le recrutement de 17 personnes porteuses d'un variant pathogène ou probablement pathogène du gène *YY1*. 5 personnes ont été exclues :

- 2 personnes en raison de l'impossibilité pour les cliniciens de les contacter
- 3 personnes en raison de l'impossibilité de collecter leur échantillons d'ADN dont 2 avec des données cliniques déjà publiées et 1 par l'absence de réponse à la demande de renseignement des données cliniques

Le détail par modalité d'appel à collaboration est présenté dans le **Tableau I**

	Personnes recrutés	**Personnes incluses**
CHU de Montpellier	3	3
Réseau Anddi-RARES	2	2
Groupe DI	2	2
Réseau ITACHA	1	1
GeneMatcher	8	4
Clinical trial	1	0
Total	17	12

Tableau I : Personnes recrutées et inclues en fonction de l'interface de recrutement

2 Description de la série

Le **Tableau II** résume les données collectées pendant ce travail pour chaque personne de la série.

	Données cliniques	ADN	IRM cérébrale	Bilan psychométrique
YY1-1	+	+	-	+
YY1-2	+	+	+	-
YY1-3	+	+	+	+
YY1-4	+	+	+	+
YY1-5	+	+	+	-
YY1-6	-	+	-	-
YY1-7	+	+	+	-
YY1-8	+	-	-	-
YY1-9	+	-	-	-
YY1-10	+	+	+	-
YY1-11	+	+	+	-
YY1-12	Gabriele et al, 2017 (15)	+	+	-
Total	11	10	8	3

Tableau II : Liste des personnes de la série et disponibilité des données

2.1 Description des variants

Le **Tableau III** rapporte les caractéristiques des variants de chaque personne de la série. Pour la personne YY1-3, le variant est une délétion dont la représentation graphique est illustrée dans la **Figure 4**. Cette délétion concerne les gènes *YY1* et *WARS1* dans leur totalité ainsi que l'extrémité 3' du gène *EML1*. Les SNV de YY1 identifiés chez les personnes de notre série sont représentés schématiquement sur la **Figure 5**.

	ADNc	*Modification protéique*	*Type de mutation*	*Hérédité*	*Classification ACMG*
YY1-1	c.1007A>G	p.Glu336Gly	Faux-sens	De novo	IV
YY1-2	c.1112G>A	p.Arg371His	Faux-sens	De novo	IV
YY1-3	Délétion chr14:100402364-101351127			De novo	V
YY1-4	c.1001T>C	p.Phe334Ser	Faux-sens	De novo	IV
YY1-5	c.1151-1154dup	p.Pro386ValfsTer7	Frame-shift	De novo	V
YY1-6	c.1067C>T	p.Thr356Met	Faux-sens	De novo	IV
YY1-7	c.1067C>T	p.Thr356Met	Faux-sens	Paternelle	IV
YY1-8	c.1121T>G	p.Val374Gly	Faux-sens	De novo	IV
YY1-9	c.959A>G	p.His320Arg	Faux-sens	De novo	IV
YY1-10	c.248T>C	p.Met83Thr	Faux-sens	De novo	IV
YY1-11	c.527G>A	p.Gly176Asp	Faux-sens	De novo	IV
YY1-12	c.535A>T	p.Lys179*	Non-sens	De novo	V

Tableau III : description des caractéristiques des variants de la série

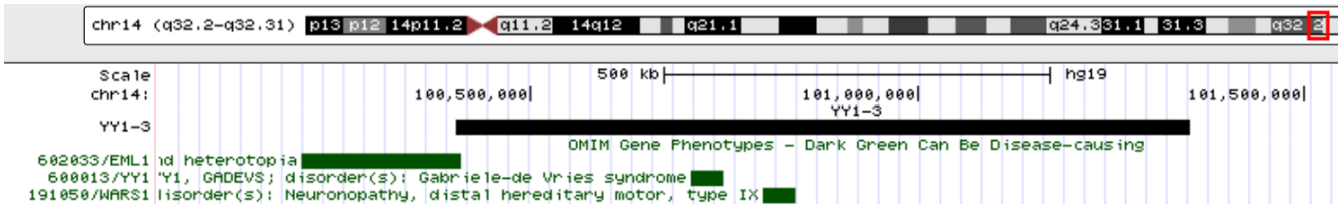


***Figure 4**: **Représentation graphique de la microdélétion de la personne YY1-3** (rectangle noir). La délétion emporte complètement 2 gènes OMIM dont YY1 et l'extrémités 3' du gène EML1 (rectangles verts)*

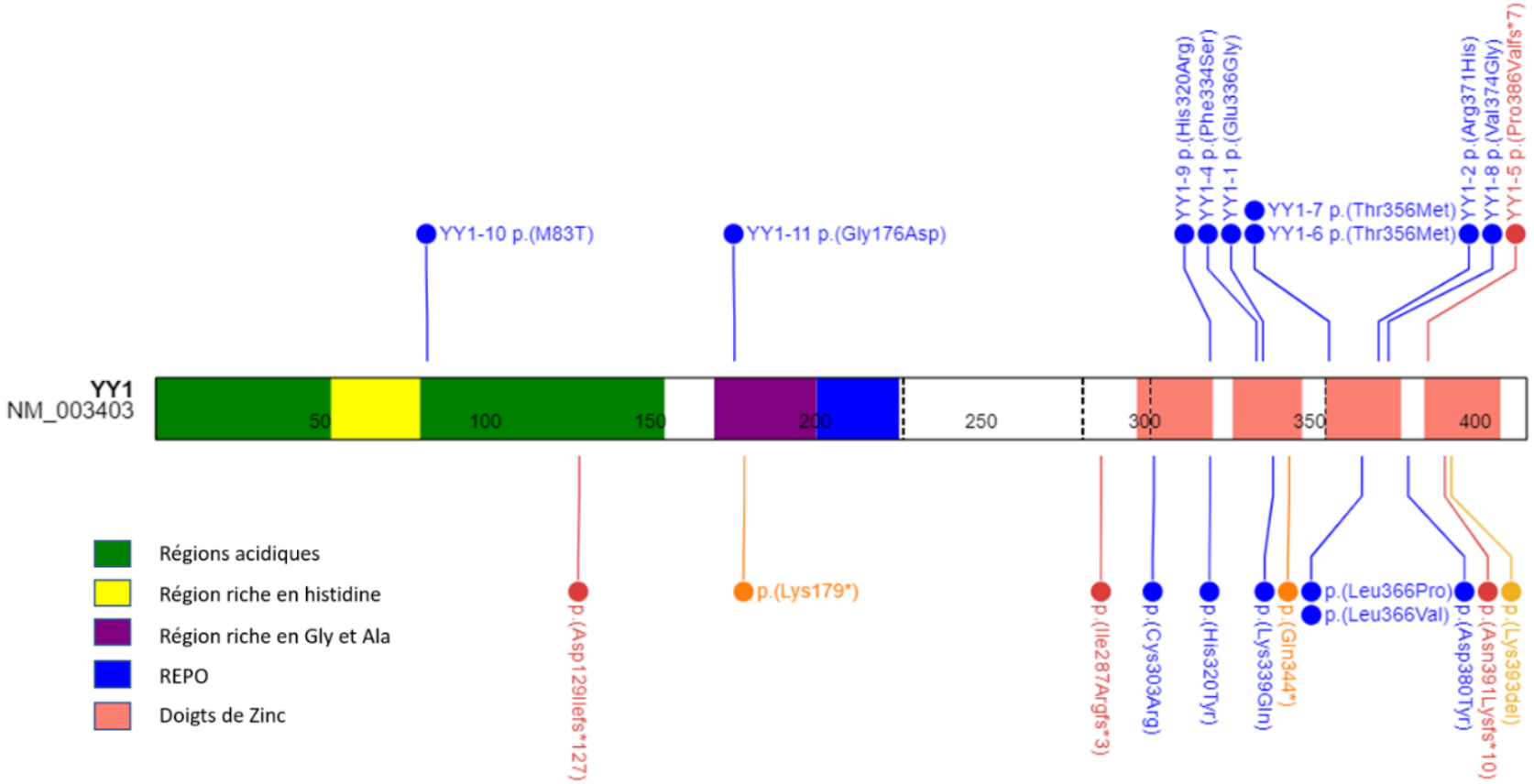


Figure 5 *:* ***Représentation graphique de la protéine YY1 et de ses différents domaines fonctionnels****. Les variants de notre série (en haut) et de la littérature (en bas) sont indiqués par des balises. Les variants faux-sens (en bleu) de notre série sont principalement localisés dans le domaine des doigts de Zinc, à l'exception de deux variants dont l'un est situé dans une région acidique, impliquée dans l'activation de la transcription, et l'autre, dans la région riche en glycine et en alanine, impliquée dans la répression de la transcription. Le dernier variant est de type frameshift (en rouge) et localisé à l'extrémité C-terminale d'YY1*

2.2 Phénotype clinique

2.2.1 Données cliniques globales

Le phénotype de chaque personne est détaillé en **Annexe III**. Les éléments les plus fréquents et/ou pertinents par rapport à la littérature sont répertoriés dans le **Tableau IV**.

	Haplo-insuffisance			**Variants atypiques**	
	Notre série	Littérature	Total (%)	YY1-10	YY1-11
Croissance					
RCIU	1/8	4/12	25%	-	-
Retard statural	2/8	2/12	20%	+	Avance staturale
Microcéphalie	1/8	1/12	10%	+	Macrocéphalie
Développement psychomoteur					
Retard moteur	7/8	9/12	80%	+	+
Retard de langage	7/8	9/11	84%	+	+
Déficience intellectuelle	8/8	10/11	94%	Sévère	+
Neurologie					
Hypotonie	5/8	4/11	47%	+	+
Troubles du comportement[1]	7/8[1]	7/11	73%	+	+
Mouvements anormaux[2]	2/8[2]	6/11	42%	-	-
IRM cérébrale anormale[3]	2/7[3]	7/11	47%	+	+
Divers					
Anomalies cardiaques	1/6	3/9	26%	+	-
Cryptorchidie	3/4	1/5	44%	+	-
Anomalies squelettiques[4]	6/7[4]	8/11	77%	+	-
Difficultés d'alimentation	7/8	11/12	90%	-	-
Constipation	3/8	NR	37%	-	-
Cheveux fins	5/8	NR (8/11)*	63(68)%	Hirsutisme	-
Anomalies endocriniennes	0/7	3	ND	-	-
Infections récurrentes	1/7	2/12	15%	+	-
Anomalies Ophtalmologiques[5]	6/7[5]	7/11	72%	-	+
Surdité	1/7	NR	14%	NC	-

1. Troubles du comportement dans notre série : anxiété, auto-agressivité, troubles du spectre autistique, troubles de l'attention avec hyoeractivité
2. Mouvements anormaux dans notre série : dystonie, dyskinésie
3. Anomalies de l'IRM cérébrale dans notre : hypersignaux FLAIR et lésions focales de la matière blanche
4. Anomalies squelettiques dans notre série : camptodactylie, hyperlaxité, scoliose, plagiocéphalie, turricéphalie
5. Anomalies ophtalmologiques dans notre série : hypermétropie, astigmatisme, kératite superficielle ponctuée, strabisme, nystagmus

Tableau IV : résumé des données cliniques et morphologiques : *suite et légende page suivante*

	Haplo-insuffisance			Variants atypiques	
	Notre série	Littérature	Total (%)	YY1-10	YY1-11
Particularités morphologiques					
Visage allongé	6/8	NR (7/11)*	75(68)%	NC	-
Asymétrie faciale	2/8	8/12	50%	NC	-
Front haut/large	6/8	12/12	90%	NC	-
Oreilles simples	4/8	8/11	63%	Bas implantées	-
Lobes attachés	4/7	NR	57%	NC	-
Fentes palpébrales en haut	3/8	1/11	21%	NC	-
Fentes palpébrales en bas	1/8	6/11	36%	NC	-
Pointe du nez large	6/8	10/12	80%	NC	+
Hypoplasie malaire	4/8	10/12	70%	NC	-
Philtrum lisse	3/8	NR (2/11)*	37(26)%	+	Marqué
Lèvre supérieure fine	2/8	NR (1/11)*	25(16)%	+	Epaisse
Lèvre inférieure épaisse	2/8	3/11	26%	NC	+
Menton pointu	3/8	4/11	37%	-	-
Micrognathie	2/8	NR (2/11)*	25(21)%	-	-

Tableau IV (suite): résumé des données cliniques et morphologiques *des personnes rapportées dans notre série et dans la littérature (15–17). La fréquence globale de chaque signe a été calculée pour l'ensemble des variants responsable d'une haplo-insuffisance d'YY1. RCIU : retard de croissance intra-utérin NR : non rapporté ; NC : non connu ; ND : non déterminable; + : présence du signe ; - : absence du signe ; les fréquences des signes morphologiques marqués par une étoile ne sont pas clairement énoncés dans les publications et ont été déterminées par l'observation des photographies*

2.2.2 Particularités morphologiques

Les particularités morphologiques des personnes avec variant *YY1* sont illustrées par leurs photographies de face et des profil dans la **Figure 6**.



Figure 6 : Photographies de face et de profil des personnes avec variant YY1 de notre série. *Les principales particularités morphologiques faciales sont rapportées dans le* ***Tableau IV***

2.3 Bilans psychométriques

Les données des bilans psychométriques ont été collectés pour 3 personnes sur 12. Le bilan n'a pas pu être réalisé pour 5 personnes, soit parce qu'elles étaient trop jeunes soit en raison d'une DI trop sévère pour effectuer la passation. Pour les 4 personnes restantes, les données n'ont pu être obtenues (évaluation non réalisée, absence de réponse, compte-rendu égaré, …)

Les données disponibles sont répertoriées dans le **Tableau V**.

	Type	QIT	IRF	IVS	ICV	IRP	ÏMT	IVT
YY1-1	WISC-IV	NC	NA	NA	79	54	50	62
YY1-2	-	Données absentes						
YY1-3	WISC-R	42	QIP = 45 , QIV = 51					
YY1-4	WISC-V	Non interprétable						
YY1-5	-	Données absentes						
YY1-6	-	Données absentes						
YY1-7	-	Non réalisable						
YY1-8	-	Non réalisable						
YY1-9	-	Non réalisable						
YY1-10	-	Non réalisable						
YY1-11	-	Non réalisable						
YY1-12	-	Données absentes						

Tableau V : Données des bilans psychométriques des personnes de la série. *Lorsque les données sont absentes, la raison est indiquée à la place des données. QIT : Quotient intellectuel total ; QIP : Quotient intellectuel de performance ; QIV ; Quotient intellectuel verbal ; IRF : indice de raisonnement fluide ; IVS : indice visuo-spatial ; ICV : indice de compréhension verbale ; IRP : indice de raisonnement perceptif ; IMT : indice de mémoire de travail ; IVT : indice de vitesse de traitement ; NC : non calculable ; NA : non appoprié*

3 IRM cérébrales

Les IRM cérébrales ont été collectées pour 8 personnes. L'analyse par VBM n'a pas été réalisée en raison d'un nombre insuffisant d'IRM ayant les séquences indispensables à sa réalisation. Les anomalies de l'IRM cérébrale retrouvées dans notre série sont montrées **Figure 7**.

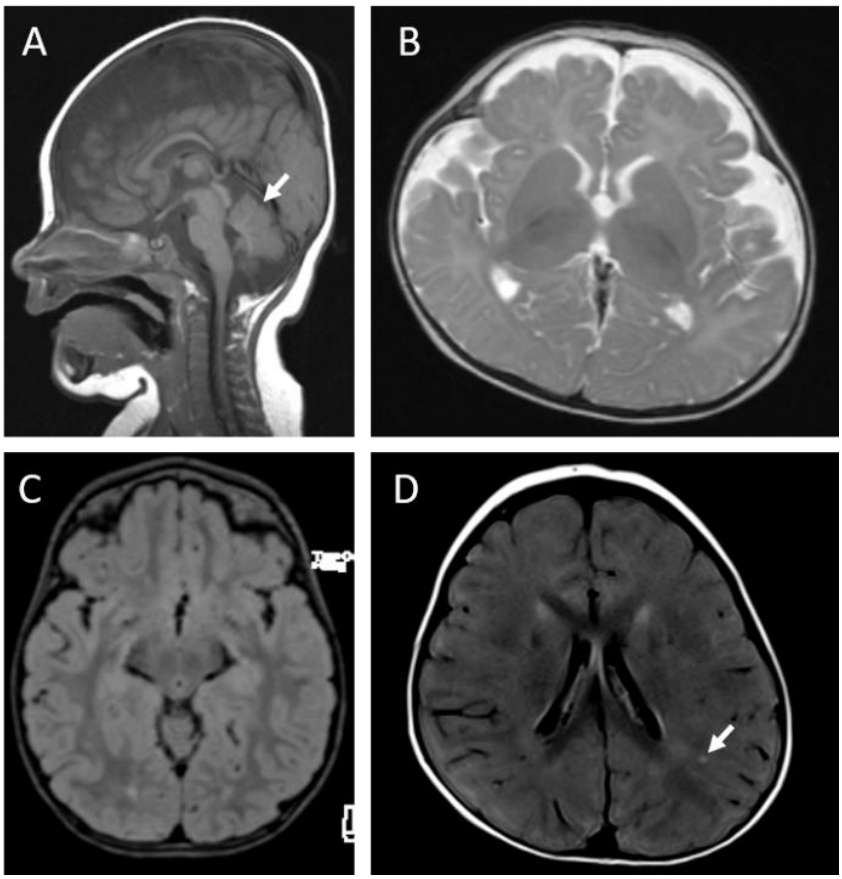


Figure 7 : coupes d'IRM cérébrales des personnes YY1-10 (A et B), YY1-5 (C) et YY1-7 (D). ***A****: coupe sagittale T1 montrant une hypoplasie du vermis cérébelleux (flèche).* ***B*** *: coupe axiale T2 montrant un élargissement des espaces sous arachnoïdiens.* ***C*** *: coupe axiale T2 FLAIR montrant une substance blanche en hypersignal.* ***D*** *: coupe axiale T2 FLAIR montrant une lésion focale de la substance blanche*

4 Signature épigénétique

4.1 Mise en évidence de la signature épigénétique du syndrome de Gabriele-de-Vries

La comparaison de la méthylation entre les 10 échantillons correspondant aux variants *YY1* et les échantillons témoins a permis la mise en évidence de 58 sondes d'intérêt pour lesquelles la différence de méthylation était significative (**Figure 8**).

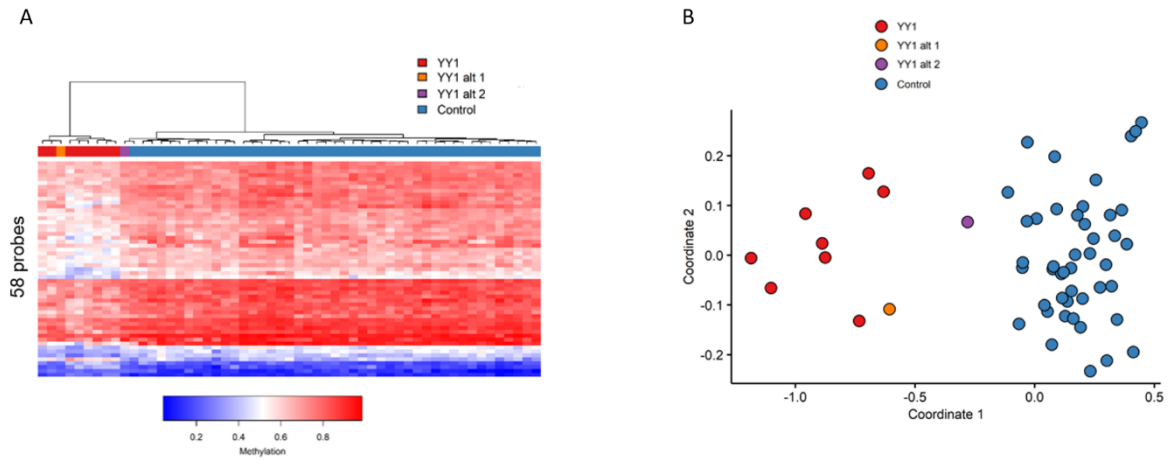


Figure 8 : Différence de méthylation entre les personnes avec variant YY1 et les personnes contrôles *(A) Clustering hiérarchique classant les personnes (en abscisse) en fonction du niveau de méthylation retrouvé aux 58 sondes d'intérêt (en ordonnée). Les variants YY1 responsables d'une haplo-insuffisance dits classiques (en rouge) présentent une hypométhylation globale en comparaison aux témoins. Le variant atypique YY1-10 (en jaune) y est associé alors que le variant atypique YY1-11 (en violet) montre une méthylation proche de celle des contrôles (en bleu). (B) Etude de positionnement multidimensionnel confirmant le clustering des variants YY1 classiques et du variant YY1-10 par rapport au groupe contrôle*

Ce résultat confirme l'existence d'une signature épigénétique associée au syndrome de Gabriele-de-Vries.

4.2 Score MVP

Les scores MVP des variants de notre série sont représentés graphiquement **Figure 9**.

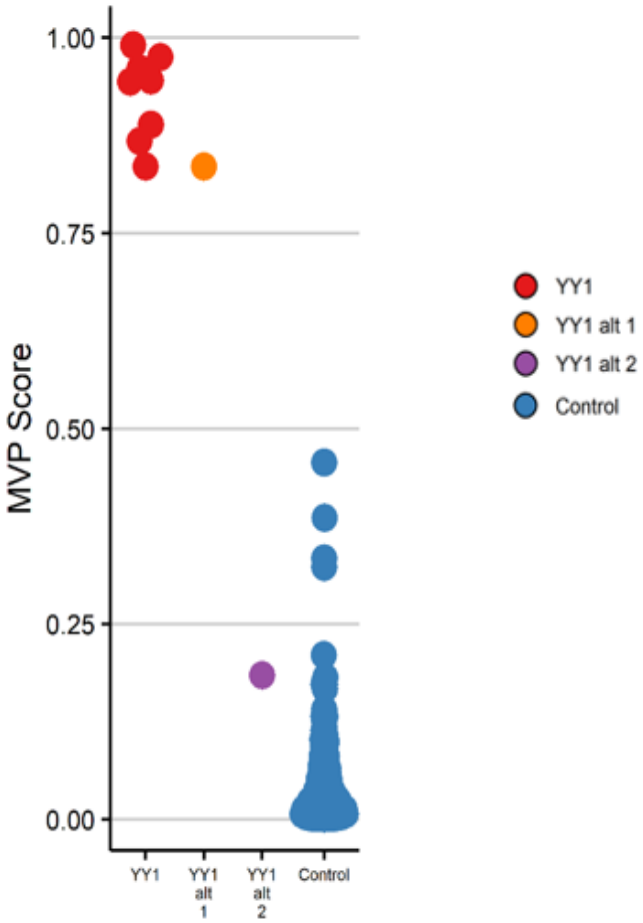


Figure 9 : Représentation des scores MVP des personnes avec variant YY1 et des contrôles*. L'axe des ordonnées représente le score MVP prenant des valeurs de 0 à 1. Plus le score est élevé, plus la probabilité que le variant ait un profil de méthylation associé à celui du syndrome de Gabriele-de-Vries. Le cut-off est défini par défaut à 0.5.Le variant atypique YY1-10 (en jaune) est considéré pathogène alors que le variant atypique YY1 est considéré comme bénin.*

5 Masque face2gene

Le « masque » face2gene correspond à une photo composite de 11 personnes décrites dans la littérature (15,17) et des 8 personnes avec variant *YY1* classique de notre série dont la photo était disponible. Il est présenté **Figure 10**.



Figure 10 : Masque face2gene *: le masque, photo composite correspondant au syndrome de Gabriele-de-Vries est caractérisé par un visage plutôt allongé avec un nez particulier présentant une arrête saillante et une pointe large, compatibles avec les particularités morphologiques décrites.*

Discussion

Cette étude a donc permis d'ajouter de nouvelles données cliniques pour 8 personnes avec un variant pathogène ou probablement pathogène d'*YY1* compatible avec le mécanisme d'haplo-insuffisance décrit par Gabriele et al. (15). Les caractéristiques du syndrome de Gabriele-de-Vries sont globalement confirmées avec une déficience intellectuelle et un retard de développement psychomoteur associés à des troubles du comportement, des mouvements anormaux principalement de type dystonique, des difficultés pour s'alimenter, des anomalies squelettiques variables et des troubles ophtalmologiques variables. Les malformations cardiaques et rénales décrites dans la littérature ne sont cependant pas retrouvées dans notre série. On retrouve une fréquence anormalement élevée de cryptorchidie puisque 75% des personnes de sexe masculin en étaient atteintes alors que l'incidence en est estimée entre 2 et 4% (25). La présence de certaines particularités morphologiques faciales telles qu'un visage allongé avec un aspect de front haut, une pointe du nez large et une légère hypoplasie malaire est confirmée, même s'il n'existe pas de « facial gestalt » permettant la reconnaissance du syndrome uniquement sur ces particularités. Nous ajoutons la description de cheveux fins avec une implantation haute, probablement à l'origine de l'aspect de front haut, et de lobes attachés. Le visage allongé et l'aspect des cheveux n'étaient pas décrits clairement par Gabriele et al. (15) mais reconnaissables sur les photos de la publication.

Quel que soit le type de variant, il est fréquemment retrouvé dans notre série et dans la littérature (15) des anomalies ophtalmologiques d'amétropie (principalement hypermétropie) et de strabisme, menant à apporter une attention particulière au bilan ophtalmologique en cas de découverte de variant *YY1*.

Cette étude a aussi permis de mettre en évidence une signature épigénétique associée au syndrome de Gabriele-de-Vries. Cette signature manque cependant encore un peu de puissance,

étant donné que le nombre de sondes montrant une différence de méthylation reste peu élevé. A titre de comparaison, la signature épigénétique du syndrome de Kabuki lié à *KMT2D*, comprenait 1504 sites CpG différentiellement méthylés en comparaison aux contrôles (26), ce qui est très supérieur aux 58 sites de notre analyse. Ceci est probablement dû au faible nombre d'échantillons de notre série. L'analyse pourra être complétée a posteriori par l'ajout de nouveaux échantillons dont ceux des personnes YY1-8 et YY1-9 qui seront bientôt disponibles. Ces données resteront aussi utilisables dans le futur dans un cadre diagnostic afin d'aider à l'interprétation de potentiels futurs variants d'*YY1*. En effet le calcul du score MVP a été démontré comme très spécifique dans le reclassement des variants de signification inconnue du gène *KMT2D* (26). On note d'ailleurs que la personne YY1-3 présentant une délétion emportant *YY1* mais aussi d'autres gènes, a une signature épigénétique compatible à celle identifiée pour le syndrome de Gabriele-de-Vries. Ceci nous permet de conclure que son phénotype est au moins en partie expliqué par l'haplo-insuffisance d'YY1.

Cette signature épigénétique s'ajoute également aux nombreuses autres déjà établies pour des pathologies liées à des gènes impliqués dans la modification de la chromatine (27). Les applications sont nombreuses tant sur le plan de l'aide au diagnostic que sur le plan de la recherche visant à la compréhension des mécanismes derrière ces pathologies (28). La combinaison des signatures épigéniques a par exemple pu mettre en évidence une base moléculaire expliquant le chevauchement de phénotype entre les syndromes de Coffin-Siris et de Nicolaides-Baraitser (29).

Dans le cadre du syndrome de Gabriele-de-Vries, il serait intéressant de comparer les régions d'hypométhylation de l'ADN mises en évidence par notre analyse avec les régions de perte d'acétylation des histones mises en évidence par Gabriele et al. (15). Si elles concordent, cela renforcerait le paradigme de l'influence de l'interconnexion des mécanismes de modification des histones et de méthylation de l'ADN (12)

Sur le plan moléculaire, nous décrivons de manière intéressante deux variants considérés comme atypiques (YY1-10 et YY1-11) et associés à des phénotypes différents de celui des autres personnes de notre série et de celles décrites par Gabriele et al. (15). Ces deux variants faux-sens sont en effet chacun situé dans un domaine dans lequel aucun variant de ce type n'a été décrit précédemment. Il est supposé, selon leurs localisations respectives, une liaison normale à l'ADN en terme de quantité et de qualité mais avec une altération d'une des autres fonctions d'YY1 : l'activation de la transcription pour l'un, la répression pour l'autre.

Concernant YY1-10, la présentation clinique est intrigante puisqu'évoquant la description du syndrome de Cornelia de Lange (**Annexe IV**) : hirsutisme, retard statural, microcéphalie, sourcils arqués, synophris, anomalie des extrémités. Les photos de cette personne n'ont pas pu être obtenues. En cas de confirmation du chevauchement de phénotype avec ce syndrome, il sera réalisé un complément d'analyse de la signature épigénétique de cette personne en la comparant avec celle CdLS. En effet, bien que compatible avec la signature épigénétique du syndrome de Gabriele-de-Vries (**Figure 8**), elle semble légèrement différente (**Figure 7**).

La ressemblance avec le phénotype du CdlS peut s'expliquer par l'interaction d'YY1 et du complexe protéique des cohésines (dont les anomalies sont responsables du CdLS) dans la formation et le maintien des boucles enhancer-promoteur (**Figure 2**). Il est en effet suggéré que ces boucles soient formées par l'extrusion de la chromatine par les cohésines jusqu'à la rencontre d'un site de liaison d'YY1 à l'ADN où l'homodimérisation d'YY1 permettrait l'arrêt de la progression des cohésines (23). Il en découle deux hypothèses pour le variant YY1-10 : (a) le variant altérerait la capacité d'homodimérisation d'YY1 (b) le variant altérerait directement les interactions d'YY1 avec le complexe des cohésines. Cependant il n'a pas été retrouvé de données concernant ces sites fonctionnels dans la littérature.

Concernant le variant YY1-11, la présentation clinique est aussi différente de celle associée à l'haplo-insuffisance d'*YY1*, puisque cette personne présente une avance staturale et une

macrocéphalie qui n'ont pas été décrites chez les autres personnes avec variant pathogène de *YY1*. Ceci pourrait être cohérent avec la localisation du variant dans un domaine déterminé comme impliqué dans la répression de la transcription (**Figure 5**). En effet, l'altération de la répression de la transcription a déjà été décrite pour des phénotypes d'avance staturale avec macrocéphalie, par exemple pour les variants de *NSD1* (Syndrome de Sotos) (30) qui code pour une enzyme méthylase d'histone ou de *DNMT3A* (Tatton-Brown-Rahman syndrome) (31) qui code pour une DNA méthyle transférase ; les deux étant impliquées dans la répression de la transcription. De plus, il est établi qu'YY1 interagit avec la protéine EZH2 (syndrome de Weaver) dans le cadre du recrutement du complexe Polycomb (32). Cette interaction se faisant par un domaine directement voisin de celui du variant YY1-11, l'hypothèse de l'altération de cette interaction pourrait être vérifiée par une analyse fonctionnelle. Ce variant est de classe IV selon les critères ACMG. Cependant l'analyse de la signature épigénétique ne montre pas pour ce variant de différence significative avec les contrôles et le calcul de son score MVP inciterait à le reclasser comme variant bénin ou probablement bénin. Ceci implique de reconsidérer l'origine du phénotype de cette personne sans complètement exclure la possibilité d'un mécanisme physiopathologique différent.

Les hypothèses sur les mécanismes de ces deux variants nécessiteront cependant d'être confirmées par des études fonctionnelles qui pourraient combiner une analyse de l'occupation d'YY1 sur le génome telle que décrite par Gabriele et al. (15), et une analyse transcriptionnelle par séquençage haut débit des ARN messagers (RNAseq).

Cette étude présente plusieurs limites. Premièrement, les variants du gène *YY1* sont très rares puisqu'un appel à collaboration international n'a permis de réunir que 11 nouvelles personnes avec un variant *YY1*. La pertinence de chaque résultat peut donc être remise en question en raison du faible effectif de notre série mais aussi du petit nombre de personnes avec variant *YY1*

décrites dans la littérature. Malgré ce petit effectif, le recueil des données a été très chronophage, puisqu'il a duré environ 6 mois du fait des nombreuses relances nécessaires à l'obtention de certaines données, parfois en vain. Certains cliniciens ont répondu tardivement à l'appel à collaboration avec pour conséquence une perte de données, principalement concernant les IRM et les échantillons d'ADN.

Deuxièmement, c'est une étude rétrospective dont les données ont été collectées par des personnes différentes. Les données cliniques étaient parfois incomplètes en raison d'un examen non systématisé et leur véracité est dépendante de la personne qui a effectué l'examen. Des erreurs de complétion du formulaires sont aussi possibles. Certaines données incohérentes ont d'ailleurs été discutées et corrigées avec les cliniciens. Le caractère rétrospectif a aussi entraîné des difficultés dans l'obtention des examens paracliniques, principalement concernant les bilans neuropsychologiques. Il était attendu que ces bilans aient déjà été systématiquement proposés aux personnes de notre série, du fait de son importance pour la prise en charge. Nos demandes de réalisation de ce bilan après l'inclusion dans notre étude ont presque systématiquement été refusées ou éludées, probablement en raison de la difficulté relative d'accès à ce type d'examen (coût, délai d'attente). Enfin, l'analyse des images d'IRM cérébrale par VBM n'a pas pu être effectuée du fait de l'absence de standardisation de ces examens à travers le monde. Certaines IRM étaient trop anciennes et il était compliqué d'obtenir qu'elles soient réalisées de nouveau, notamment en terme de temps.

Pour mieux appréhender les particularités phénotypiques des personnes porteuses d'un variant pathogène *YY1*, il serait intéressant de constituer une cohorte pour augmenter progressivement l'effectif. En fonction de l'avancée des recherches, des études complémentaires pourraient être réalisées en s'affranchissant du temps d'appel à collaboration.

Conclusion

Cette étude a permis à travers la description clinique de 11 nouvelles personnes avec variants *YY1*, d'une part la précision du phénotype lié aux variants responsables d'une haplo-insuffisance d'*YY1* et d'autre part la description de deux nouvelles pathologies probablement associées à *YY1*.

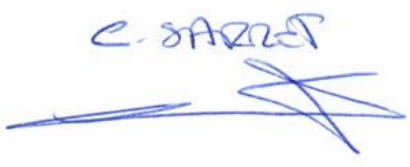
Les 9 personnes avec un variant responsable d'une haplo-insuffisance d'*YY1* (faux-sens situé dans les doigts de zinc, frame-shift à l'origine d'une protéine non fonctionnelle ou délétion complète du gène) présentaient une déficience intellectuelle de sévérité variable associée à des particularités morphologiques dont les plus fréquentes sont un front large, une hypoplasie malaire et une pointe du nez large. L'analyse des IRM cérébrales n'a pas permis la description d'anomalie spécifique du syndrome.

Une personne avec un variant dans un domaine lié à l'activation de la transcription présentait un phénotype nouveau avec une déficience intellectuelle sévère associée à un retard staturo-pondéral, une microcéphalie, un hirsutisme et des particularités morphologiques proches de celles du syndrome de Cornelia de Lange.

Une personne avec un variant dans un domaine lié à la répression de la transcription présentait un phénotype encore différent avec une déficience intellectuelle, des troubles du spectre autistique et une avance staturo-pondérale.

Une signature épigénétique a été caractérisée pour les variants responsables d'une haplo-insuffisance d'YY1.





Références bibliographiques

1. van Bokhoven H. Genetic and Epigenetic Networks in Intellectual Disabilities. Annu Rev Genet. 15 déc 2011;45(1):81-104.

2. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. Res Dev Disabil. mars 2011;32(2):419-36.

3. McKenzie K, Milton M, Smith G, Ouellette-Kuntz H. Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Intellectual Disabilities: Current Trends and Issues. Curr Dev Disord Rep. juin 2016;3(2):104-15.

4. Ropers HH. Genetics of Early Onset Cognitive Impairment. Annu Rev Genomics Hum Genet. sept 2010;11(1):161-87.

5. Orphanomix Physician's Group, Bruel A-L, Nambot S, Quéré V, Vitobello A, Thevenon J, et al. Increased diagnostic and new genes identification outcome using research reanalysis of singleton exome sequencing. Eur J Hum Genet. oct 2019;27(10):1519-31.

6. Tran Mau-Them F, Moutton S, Racine C, Vitobello A, Bruel A-L, Nambot S, et al. Second-tier trio exome sequencing after negative solo clinical exome sequencing: an efficient strategy to increase diagnostic yield and decipher molecular bases in undiagnosed developmental disorders. Hum Genet. nov 2020;139(11):1381-90.

7. Kosmicki JA, Samocha KE, Howrigan DP, Sanders SJ, Slowikowski K, Lek M, et al. Refining the role of de novo protein-truncating variants in neurodevelopmental disorders by using population reference samples. Nat Genet. avr 2017;49(4):504-10.

8. Chiurazzi P, Pirozzi F. Advances in understanding – genetic basis of intellectual disability. F1000Research. 7 avr 2016;5:599.

9. Srivastava AK, Schwartz CE. Intellectual disability and autism spectrum disorders: Causal genes and molecular mechanisms. Neurosci Biobehav Rev. oct 2014;46:161-74.

10. Kleefstra T, Schenck A, Kramer JM, van Bokhoven H. The genetics of cognitive epigenetics. Neuropharmacology. mai 2014;80:83-94.

11. Gabriele M, Lopez Tobon A, D'Agostino G, Testa G. The chromatin basis of neurodevelopmental disorders: Rethinking dysfunction along the molecular and temporal axes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. juin 2018;84:306-27.

12. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. Nat Rev Genet. mai 2009;10(5):295-304.

13. Rowley MJ, Corces VG. Organizational principles of 3D genome architecture. Nat Rev Genet. déc 2018;19(12):789-800.

14. Vissers LELM, de Ligt J, Gilissen C, Janssen I, Steehouwer M, de Vries P, et al. A de novo paradigm for mental retardation. Nat Genet. déc 2010;42(12):1109-12.

15. Gabriele M, Vulto-van Silfhout AT, Germain P-L, Vitriolo A, Kumar R, Douglas E, et al. YY1 Haploinsufficiency Causes an Intellectual Disability Syndrome Featuring Transcriptional and Chromatin Dysfunction. Am J Hum Genet. juin 2017;100(6):907-25.

16. Carminho-Rodrigues MT, Steel D, Sousa SB, Brandt G, Guipponi M, Laurent S, et al. Complex movement disorder in a patient with heterozygous YY1 mutation (Gabriele-de Vries syndrome). Am J Med Genet A. sept 2020;182(9):2129-32.

17. Morales-Rosado JA, Kaiwar C, Smith BE, Klee EW, Dhamija R. A case of *YY1* -associated syndromic learning disability or Gabriele-de Vries syndrome with myasthenia gravis. Am J Med Genet A. 14 déc 2018;ajmg.a.40626.

18. Sarvagalla S, Kolapalli SP, Vallabhapurapu S. The Two Sides of YY1 in Cancer: A Friend and a Foe. Front Oncol. 20 nov 2019;9:1230.

19. He Y, Casaccia-Bonnefil P. The Yin and Yang of YY1 in the nervous system. J Neurochem. août 2008;106(4):1493-502.

20. Atchison ML, Basu A, Zaprazna K, Papasani M. Mechanisms of Yin Yang 1 in Oncogenesis: The Importance of Indirect Effects. Crit Rev Oncog. 2011;16(3-4):143-61.

21. Beagan JA, Duong MT, Titus KR, Zhou L, Cao Z, Ma J, et al. YY1 and CTCF orchestrate a 3D chromatin looping switch during early neural lineage commitment. Genome Res. juill 2017;27(7):1139-52.

22. Atchison ML. Function of YY1 in Long-Distance DNA Interactions. Front Immunol [Internet]. 2014 [cité 8 oct 2020];5. Disponible sur: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00045/abstract

23. Weintraub AS, Li CH, Zamudio AV, Sigova AA, Hannett NM, Day DS, et al. YY1 Is a Structural Regulator of Enhancer-Promoter Loops. Cell. déc 2017;171(7):1573-1588.e28.

24. ; 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.

25. Barthold JS, González R. The Epidemiology of Congenital Cryptorchidism, Testicular Ascent and Orchiopexy. J Urol. déc 2003;170(6):2396-401.

26. Aref-Eshghi E, Schenkel LC, Lin H, Skinner C, Ainsworth P, Paré G, et al. The defining DNA methylation signature of Kabuki syndrome enables functional assessment of genetic variants of unknown clinical significance. Epigenetics. 2 nov 2017;12(11):923-33.

27. Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Pedro VP, Barat-Houari M, Ruiz-Pallares N, Andrau J-C, et al. Evaluation of DNA Methylation Episignatures for Diagnosis and Phenotype

Correlations in 42 Mendelian Neurodevelopmental Disorders. Am J Hum Genet. mars 2020;106(3):356-70.

28. Sadikovic B, Aref-Eshghi E, Levy MA, Rodenhiser D. DNA methylation signatures in mendelian developmental disorders as a diagnostic bridge between genotype and phenotype. Epigenomics. avr 2019;11(5):563-75.

29. Aref-Eshghi E, Bend EG, Hood RL, Schenkel LC, Carere DA, Chakrabarti R, et al. BAFopathies' DNA methylation epi-signatures demonstrate diagnostic utility and functional continuum of Coffin–Siris and Nicolaides–Baraitser syndromes. Nat Commun. déc 2018;9(1):4885.

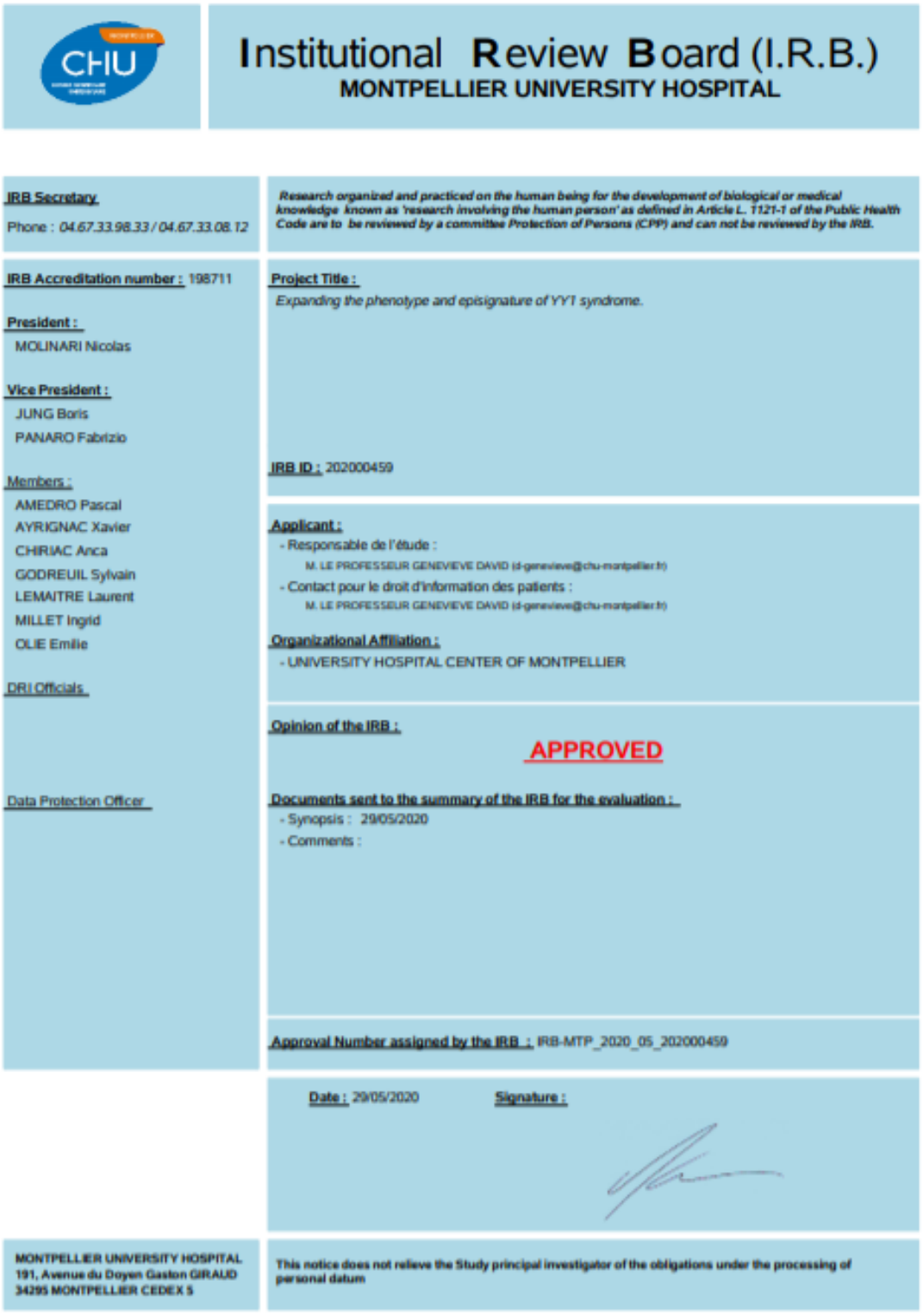
30. Foster A, Zachariou A, Loveday C, Ashraf T, Blair E, Clayton-Smith J, et al. The phenotype of Sotos syndrome in adulthood: A review of 44 individuals. Am J Med Genet C Semin Med Genet. déc 2019;181(4):502-8.

31. Tatton-Brown K, Zachariou A, Loveday C, Renwick A, Mahamdallie S, Aksglaede L, et al. The Tatton-Brown-Rahman Syndrome: A clinical study of 55 individuals with de novo constitutive DNMT3A variants. Wellcome Open Res. 23 avr 2018;3:46.

32. Wilkinson FH, Park K, Atchison ML. Polycomb recruitment to DNA in vivo by the YY1 REPO domain. Proc Natl Acad Sci. 19 déc 2006;103(51):19296-301.

Annexes

Annexe I: document d'approbation de l'IRB du CHU de Montpellier



Institutional Review Board (I.R.B.)
MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL

IRB Secretary
Phone : 04.67.33.98.33 / 04.67.33.08.12

Research organized and practiced on the human being for the development of biological or medical knowledge known as 'research involving the human person' as defined in Article L. 1121-1 of the Public Health Code are to be reviewed by a committee Protection of Persons (CPP) and can not be reviewed by the IRB.

IRB Accreditation number : 198711

President :
MOLINARI Nicolas

Vice President :
JUNG Boris
PANARO Fabrizio

Members :
AMEDRO Pascal
AYRIGNAC Xavier
CHIRIAC Anca
GODREUIL Sylvain
LEMAITRE Laurent
MILLET Ingrid
OLIE Emilie

DRI Officials

Data Protection Officer

Project Title :
Expanding the phenotype and episignature of YYT syndrome.

IRB ID : 202000459

Applicant :
- Responsable de l'étude :
M. LE PROFESSEUR GENEVIEVE DAVID (d-genevieve@chu-montpellier.fr)
- Contact pour le droit d'information des patients :
M. LE PROFESSEUR GENEVIEVE DAVID (d-genevieve@chu-montpellier.fr)

Organizational Affiliation :
- UNIVERSITY HOSPITAL CENTER OF MONTPELLIER

Opinion of the IRB :
APPROVED

Documents sent to the summary of the IRB for the evaluation :
- Synopsis : 29/05/2020
- Comments :

Approval Number assigned by the IRB : IRB-MTP_2020_05_202000459

Date : 29/05/2020 **Signature :**

MONTPELLIER UNIVERSITY HOSPITAL
191, Avenue du Doyen Gaston GIRAUD
34295 MONTPELLIER CEDEX 5

This notice does not relieve the Study principal investigator of the obligations under the processing of personal datum

NOTE D'INFORMATION POUR LES ENFANTS DE 11 A 15 ANS PARTICIPANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE :

« Phénotype clinique, profil neuropsychologique, caractéristiques de l'IRM cérébrale et signature épigénétique dans le syndrome de Gabriele-de-Vries (*YY1*) »

Bonjour,

Je suis le Pr David Geneviève et je te propose, ainsi qu'à tes parents, de participer à une recherche intitulée : « *Phénotype clinique, profil neuropsychologique, caractéristiques de l'IRM cérébrale et signature épigénétique dans le syndrome de Gabriele-de-Vries (YY1)* » que je coordonne à l'hôpital de Montpellier. Pour cette recherche, j'aurai besoin d'utiliser les données issues de ton dossier médical et les images de ton IRM cérébrale, et de récupérer un échantillon de ton ADN pour faire des analyses complémentaires (étude épigénétique = étude de l'enveloppe de l'ADN et non de la séquence de l'ADN). **Il n'est pas nécessaire de réaliser de nouvelle prise de sang car l'analyse de méthylation sera réalisée sur l'ADN issue de la prise de sang déjà réalisée pour le diagnostic de ta maladie génétique.**

Cette note d'information t'informe du but de cette recherche, de son déroulement, de ses objectifs et de tes droits. **Si toi ou tes parents souhaitez vous opposez à ta participation à cette recherche, vous devez nous le signaler par courrier/téléphone/email. Dans le cas contraire, il n'y a aucune démarche à effectuer.**

POURQUOI JE TE DEMANDE DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE ?

Le but de cette étude est de mieux comprendre les symptômes et l'évolution de ta maladie génétique.

QUE VAS-TU DEVOIR FAIRE SI TU ACCEPTES DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE ?

Nous allons utiliser les données obtenues dans le cadre du diagnostic génétique de ta maladie, et notamment les résultats de ton IRM cérébrale.
De plus, nous allons utiliser un échantillon de ton ADN qui a été conservé au laboratoire de génétique avec l'accord de tes parents pour réaliser des analyses spécifiques pour cette recherche.
Si nous n'avons pas assez d'ADN avec cet échantillon, il ne sera pas nécessaire de raire une prise de sang sauf si tes parents le propose. S'il n'y a pas assez d'ADN nous ne pourrons pas faire de signature épigénétique.
Enfin, nous collecterons les données issues de l'IRM cérébrale que tu as peut être déjà eu. Il ne sera pas nécessaire de faire une IRM cérébrale si tu ne l'as pas déjà eu et si les médecins ne la juge pas utile.
.

QUELS SONT LES BENEFICES ATTENDUS SI TU PARTICIPES A CETTE RECHERCHE ?

Aucun bénéfice individuel immédiat n'est attendu pour les participants à la recherche.
Cette recherche vise à faire progresser les connaissances dans le but d'améliorer, dans l'avenir, les thérapeutiques ou les soins apportés aux personnes atteints de cette pathologie.

QUELLE VA ETRE TA DECISION ET QUAND DOIS-TU LA DONNER ?

Tu as le droit, ainsi que tes parents, de refuser de participer à cette recherche sans avoir à m'expliquer pourquoi.
Tu continueras à être suivi(e) et soigné(e) de la même façon par l'ensemble de l'équipe du service.
Tu n'es pas obligé de me donner ton accord tout de suite, tu peux réfléchir avant de prendre ta décision.

Tu peux me poser toutes les questions que tu souhaites, je suis disponible pour y répondre.
Si tu ne t'opposes pas à cette recherche, je recueillerai dans ton dossier médical les données suivantes : les données génétiques, cliniques et neuropsychologiques, ainsi que les images de ton IRM cérébrale.
Les personnes destinataires des données nécessaires à la finalité de cette recherche sont le Dr Bekim Sadikovic, le Dr Pauline Monin et le Dr Florian Cherik.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de tes données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche qui t'a été présentée.
Tes données seront identifiées par un code et seront stockées dans le système informatique dédié du laboratoire (SIL), sur le serveur sécurisé du CHU de Montpellier, sous notre responsabilité, et pour une durée indéterminée après la publication des résultats.
Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, et au règlement général sur la protection des données, **tu disposes d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement ou de limitation des informations collectées te concernant dans le cadre de ce traitement de données**.
Tu peux retirer à tout moment ton accord concernant la collecte de tes données dans le cadre de ce traitement de données.
Enfin, tu peux demander à ce que tes informations personnelles colligées te soient fournies, à toi ou à un tiers, sous un format numérique. Tes droits cités ci-dessus s'exercent auprès du médecin qui te suit dans le cadre de la recherche et qui connaît ton identité.
Si tu as d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de tes informations personnelles ou des droits associés à ces informations, tu peux contacter le Délégué à la Protection des Données du CHU de Montpellier (dpo@chu-montpellier.fr) ou le médecin investigateur de la recherche (Pr David Geneviève, Dr Pauline Monin, Dr Florian Cherik).

Si tu le désires, les résultats globaux de ce travail te seront communiqués à sa conclusion par le médecin en charge de ton suivi.
Aucune donnée ne permettra ton identification dans les rapports ou publications scientifiques issus de cette recherche.

A QUI DOIS-TU T'ADRESSER EN CAS DE QUESTIONS OU DE PROBLEMES ?

Pour tout renseignement concernant cette recherche, tu peux me contacter (d-genevieve@chu-montpellier.fr), ou contacter le médecin généticien en charge de ton suivi

Sois assuré(e) que ta participation nous est extrêmement précieuse. Nous te remercions par avance de l'aide que tu apportas ainsi à la recherche.

Annexe III	**YY1-1**	**YY1-2**	**YY1-3**	**YY1-4**	**YY1-5**	**YY1-6**	**YY1-7**	**YY1-8**	**YY1-9**	**YY1-10**	**YY1-11**	**YY1-12 (Gabriele et al, 2017)**
Variant												
Protéine	p.Glu336Gly	p.Arg371His	Délétion	p.Phe334Ser	p.Pro386Valfs	p.Thr356Met	p.Thr356Met	p.Val374Gly	p.His320Arg	p.Met83Thr	p.Gly176Asp	p.Lys179*
Croissance												
Genre	F	F	M	F	F	M	M	M	M	M	M	F
Age	18a2m	16a7m	31a9m	6a	6a2m	33a	4a4m	4a9m	2a1m	8a2m	2a10m	18a5m
Poids en g de naissance (p)	1760 (37)	2940 (25)	1560 (0.3)	2880 (10)	1885 (3)	NC	2820 (NC)	3908 (50)	3160 (35)	2500(10-25)	4167 (94)	2600(2.5)
Poids en kg (p)	34.6(<1)	39.5 (1.5)	54 (10)	18.6 (50)	15.2 (3)	NC	13.2 (<3)	18 (45)	9.2 (5) (19 mois)	30 (75)	45,3 (>99)	65 (75)
Taille en cm (p)	162,5 (50)	151,5 (3)	148,5 (0,1)	115 (75)	111 (50)	NC	93 (<3)	110 (58)	78 (19) (16 mois)	117 (<3)	105 (>99)	162 (25)
PC en cm (p)	NC	54.5 (50)	54.5 (5)	49 (10)	50.5 (50)	NC	48 (<3)	48 (20,3) (1a9m)	48 (39)	48,5 (<2)	53 (97,6)	56 (75)
Développement psychomoteur												
Age (mois) d'acquisition de la marche	29	36	36	18	20	NC	Absente	54 (30 avec aide)	Absente	36	18	15
Langage	Retard	Retard	Phrases simples	Normal	Phrases simples	NC	Absent	Absent	Mots	Absent	Mots	Phrases simples
DI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Neurologie												
Hypotonie	-	-	+	+	+	NC	+	-	+	+	+	NC
Troubles du comportement	Anxiété, auto-agressivité	Anxiété, auto-agressivité, stéréotypies	-	TDAH	Intolérance à la frustration	NC	TSA	Autisme	TDAH, intolérance à la frustration, comportement stéréotypé	Stéréotypies	TSA, agressivité	TDAH
Mouvements anormaux	-	-	Dystonie sévère, dyskinésie, spasticité	Dystonie	-	NC	-	-	-	-	-	Dystonie
IRM, anomalie cérébrale	NC	-	-	-	Hypersignaux FLAIR aspécifiques	NC	Lésions focales de la matière blanche	- (élargissement ESA bénin)	-	Elargissement des ESA, hypoplasie du vermis	Multiples	Hypersignaux de la substance blanche
Autre	Dysmétrie	Convulsions fébriles	Troubles oculomoteurs	-	Amyotrophie	NC	-	--	Torticolis congénital, ROT faibles	-	-	-

Annexe III (suite) : Caractéristiques cliniques des personnes avec variant *YY1* de la série

	YY1-1	YY1-2	YY1-3	YY1-4	YY1-5	YY1-6	YY1-7	YY1-8	YY1-9	YY1-10	YY1-11	YY1-12 (Gabriele et al, 2017)
Divers												
Anomalies cardiaques	-	-	-	CIA, CIV	NC	NC	-	-	NC	Sténose de l'artère pulmonaire	-	-
Anomalies urologiques	-	-	Cryptorchidie	-	NC	NC	Cryptorchidie unilatérale,	-	Cryptorchidie bilatérale	Cryptorchidie, hypospadias	-	-
Anomalies squelettiques	Campto-dactylie, hyperlaxité, scoliose, longs doigts	Hyperlaxité	NC	Hyperlaxité	Longs doigts, hyperlaxité des doigts	NC	Plagiocéphalie occipitale, hyperlaxité	-	Turricéphalie	Petites extrémités, clinodactylie, camptodactylie déviation ulnaire des 4e phalanges distales	-	Hypoplasie mammaire unilatérale, asymétrie membres inférieurs
Anomalies gastro-intestinales	Difficultés d'alimentation, constipation	Constipation sévère, difficultés d'alimentation	Difficultés d'alimentation dans l'enfance	Difficultés d'alimentation dans l'enfance	Difficultés d'alimentation	NC	Difficultés alimentation	Difficulté de mastication, constipation	-	-	Difficultés d'alimentation	Atrésie de l'œsophage
Anomalies des phanères et de la peau	-	-	-	Cheveux fins	Cheveux fins	NC	Cheveux fins	Cheveux fins	Cheveux fins	Hirsutisme, implantation basse des cheveux	-	NC
Anomalies endocriniennes	-	-	-	-	NC	NC	-	-	NC	-	-	Hypothyroïdie
Troubles immunitaires	-	-	-	-	NC	NC	-	-	Infections récurrentes	Infections récurrentes	-	-
Anomalies Ophtalmo-logiques	Hypermétropie kératite superficielle ponctuée, nystagmus	Hypermétropie, astigmatisme	-	+ (non précisé)	Strabisme convergent	NC	NC	Strabisme convergent, Anomalie de la vision corticale	Strabisme divergent	-	Strabisme, amblyopie, astigmatisme	Hypermétropie sévère
Surdité	-	Transmission, bilatérale 20-35dB	-	-	NC	NC	-	-	-	NC	-	-

Annexe IV : Photo d'un enfant atteint du syndrome de Cornelia de Lange

(credit : Genereviews®)



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure 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 je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant 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 fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque

NOUVELLES PATHOLOGIES LIEES A *YY1* ET SIGNATURE EPIGENETIQUE

Résumé :

Introduction :
Le syndrome de Gabriele-de-Vries (OMIM#617557) est un syndrome responsable d'une déficience intellectuelle associée à des particularités morphologiques et des anomalies neurologiques. Il a récemment été décrit chez 12 personnes présentant un variant du gène *YY1* (OMIM*600013), un facteur de transcription notamment impliqué dans la régulation de la chromatine. L'objectif de cette étude était de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique de ce syndrome ainsi que d'affiner sa description clinique.

Méthodes :
Les données cliniques, IRM cérébrales, bilans neuropsychologiques et échantillons d'ADN ont été collectés, par les réseaux français et européen de génétique et Gene Matcher, pour 12 personnes présentant une variation du gène *YY1*. L'analyse de la signature épigénétique a été effectuée sur 10 échantillons.

Résultats :
Parmi les 11 personnes jamais décrites, ont été retrouvés 7 variants faux sens situés dans le domaine des doigts de zinc, 1 variant frame-shift et 1 délétion complète du gène. Ces 9 personnes présentaient une déficience intellectuelle et des particularités morphologiques semblables au phénotype initialement décrit. Parmi les 2 derniers variants, l'un situé dans un domaine lié à l'activation de la transcription était associé à une déficience intellectuelle sévère avec microcéphalie, un retard de croissance staturale et un hirsutisme ; l'autre, situé dans un domaine lié à la répression de la transcription, était associé à une déficience intellectuelle avec avance staturo-pondéral.
Une signature épigénétique a été identifiée pour les variants responsables d'une haplo-insuffisance d'*YY1*.

Conclusion :
Cette étude confirme le phénotype associé à l'haplo-insuffisance d'*YY1* et permet la description de deux potentielles nouvelles pathologies reliées à *YY1* dont la causalité sera à confirmer par la description d'autres personnes présentant des variants similaires. La signature épigénétique du syndrome de Gabriele-de-Vries pourra être utilisée pour la validation de futurs variants *YY1*.

Mots-clés :

- YY1
- Déficience intellectuelle
- Epigénétique
- Méthylation de l'ADN
- Syndrome de Gabriele-de-Vries
- Régulation de la chromatine
- Maladies rares