



Dans quelle mesure la réalisation d'un séquençage de l'exome peut-elle influencer notre évaluation pronostique ?

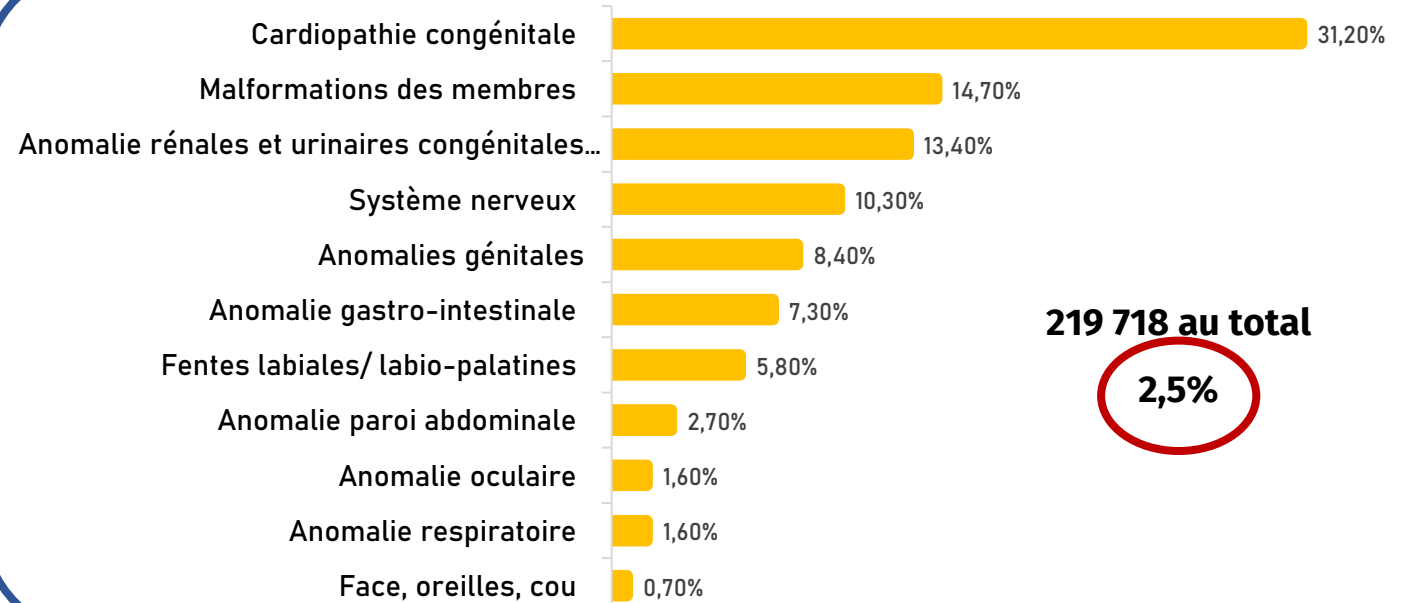
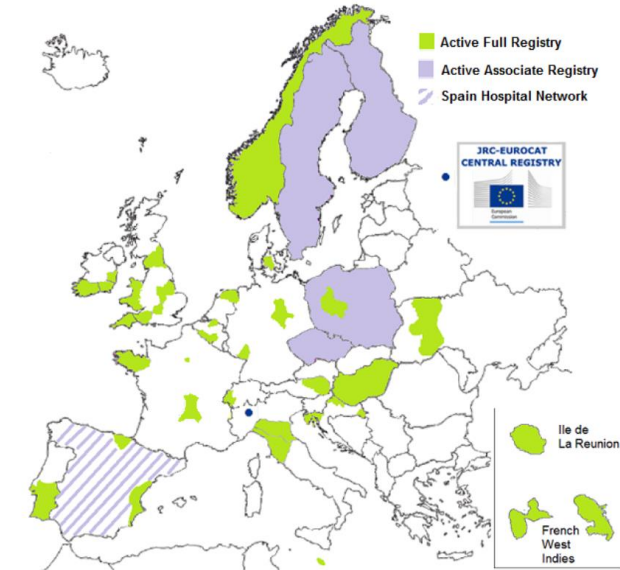
Impact du séquençage de l'exome sur la prise en charge prénatale

# Introduction

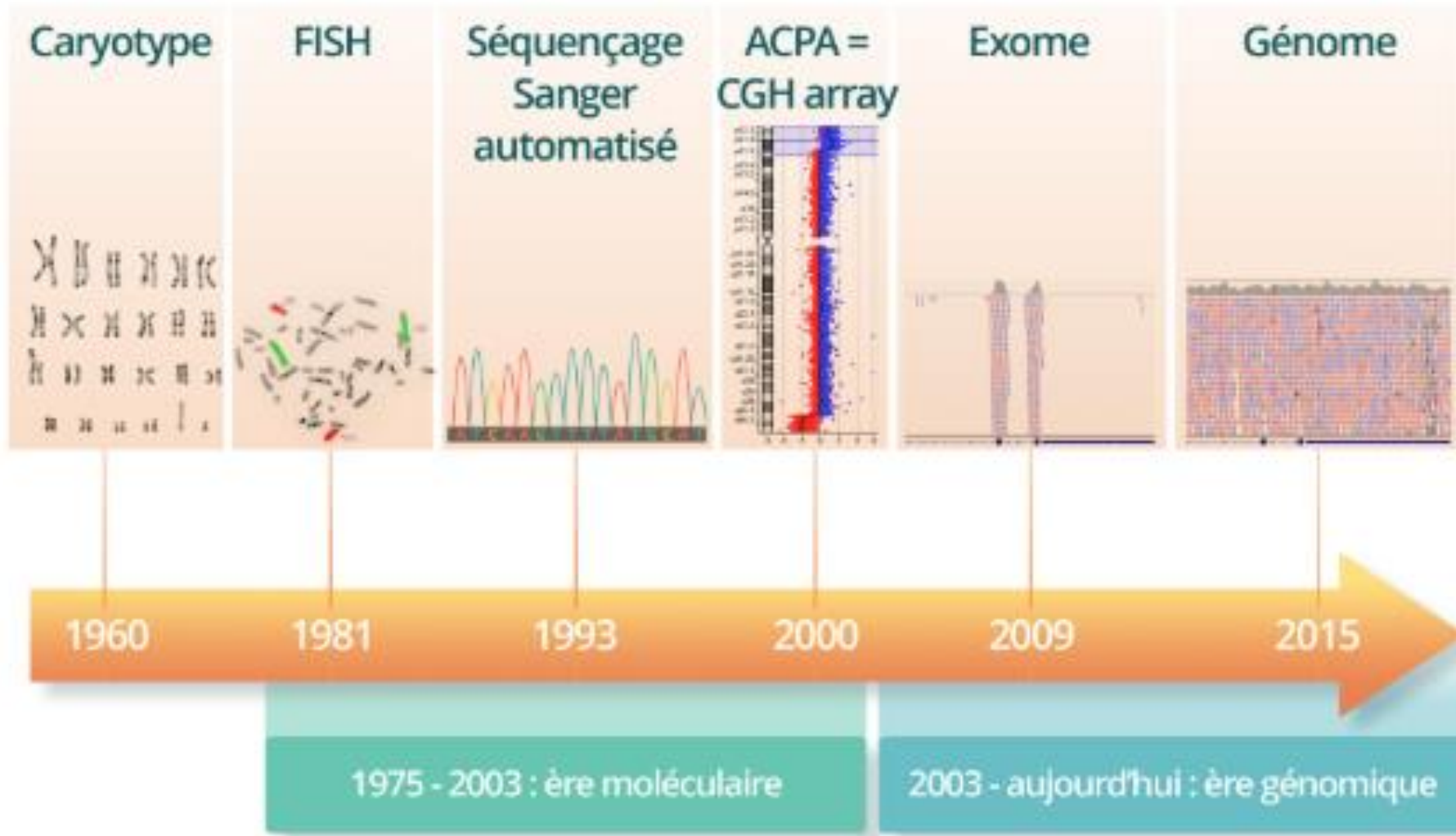
► **Registre EUROCAT** : suivi des grossesses en Europe depuis 1979

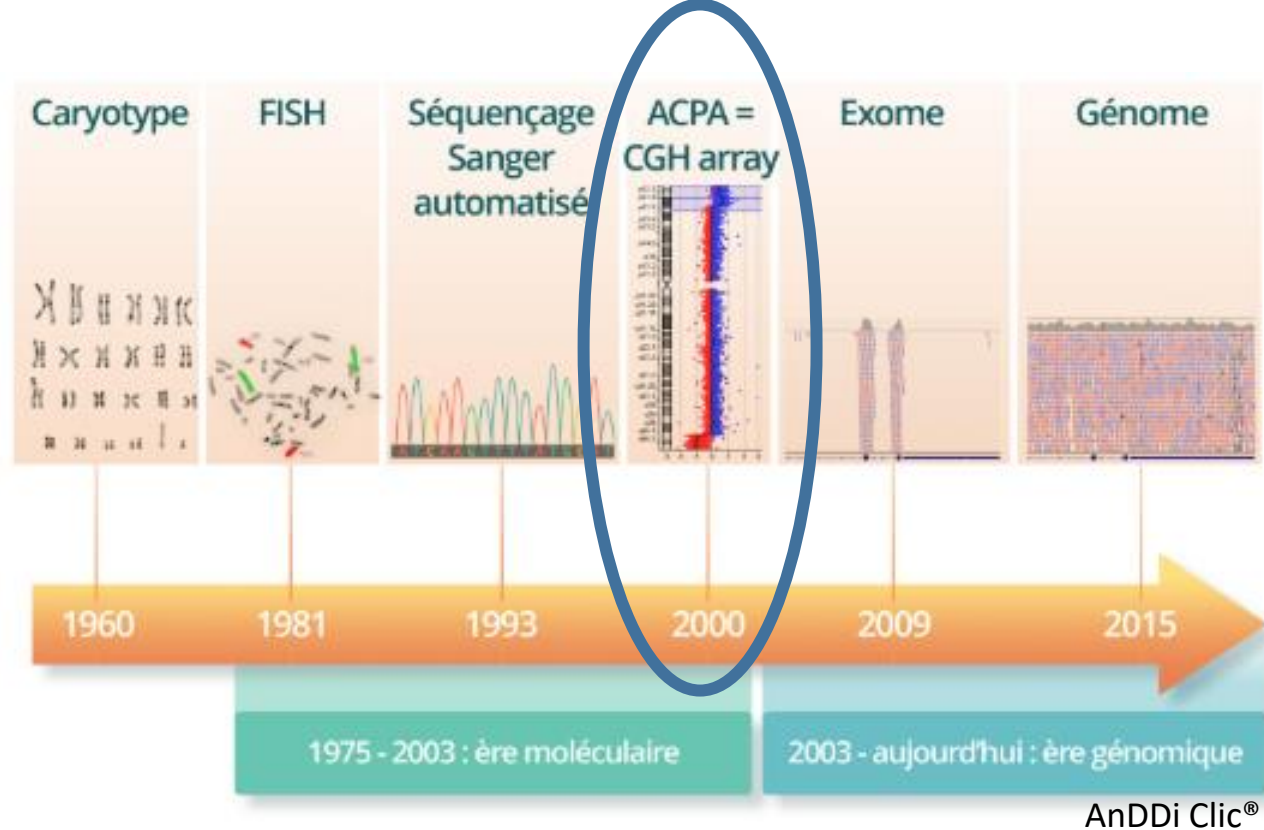
Entre 2008 et 2018:

- 105 anomalies suivies
- 39 centres sur 21 pays
- 8 569 619 naissances



► **~20 % d'origine génétique**





## ACPA

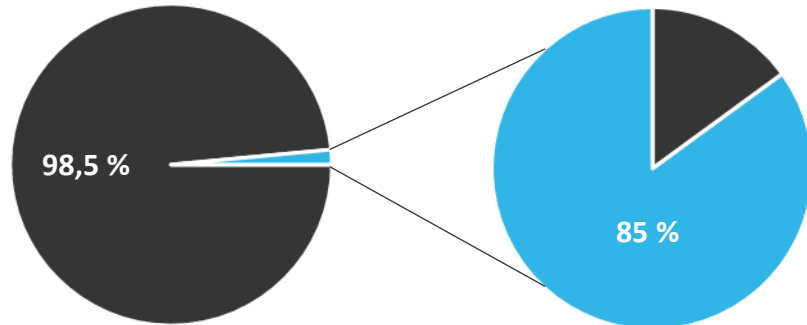
### Analyse pangénomique de 1<sup>ère</sup> intention (ACLF)

- Clarté nucale  $\geq 3,5$  mm
- Retard de croissance intra-utérin  $\leq 3^{\text{ème}}$  percentile
- Malformation structurelle /anatomique isolée ou multiple
- Hydramnios

### Rendement diagnostique

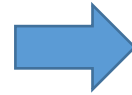
- Malformation isolée **4%**
- Malformations multiples **8,5%**

# Le séquençage d'exome



■ Génome ■ Exome

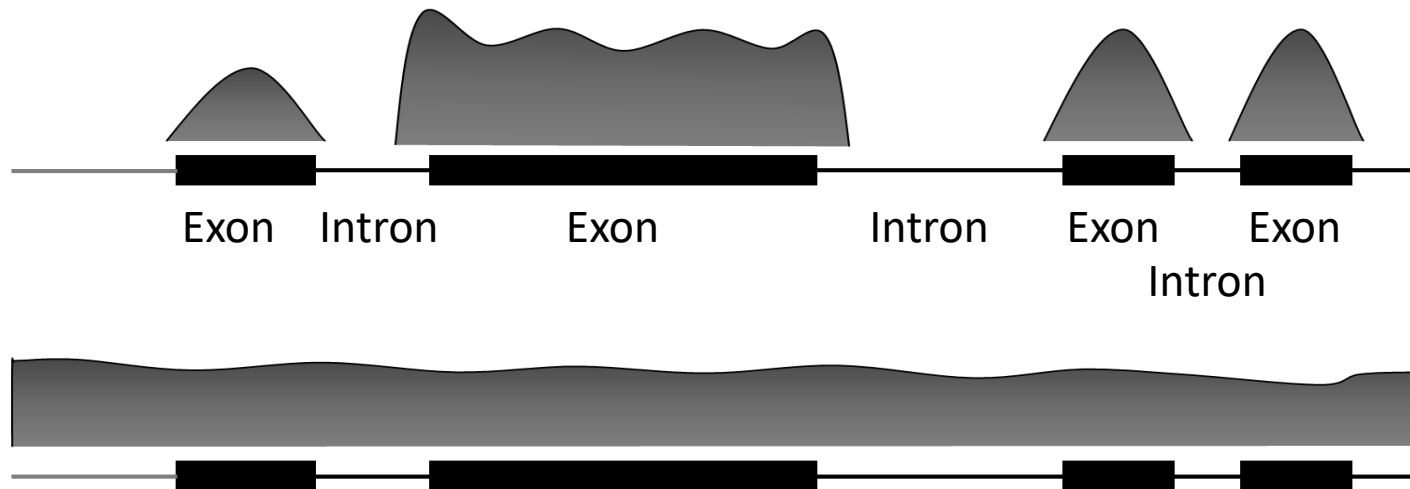
Variations pathogènes



20 000 gènes  
16 000 gènes OMIM  
**> 7 000** gènes connus en pathologie humaine

Exome

Génome







# Le séquençage d'exome

## Séquence de référence

```
CGCGTATCAGAGAGATCC
TCGCTAGAGCTCCGCGA
GCTCGCTGAGGGCGCCC
TCTCTAGAAAAGAGAGCT
CCGCTAGAGAGATCTCGC
TGATCGATGCTAGCTAGT
CGATCGATCGATCGATCG
ATCCCCCGCGCCGCGCG
CGCGGGGGAGAAAGCTC
TCTATAATTATCTCGCTAAT
```

## Insertion

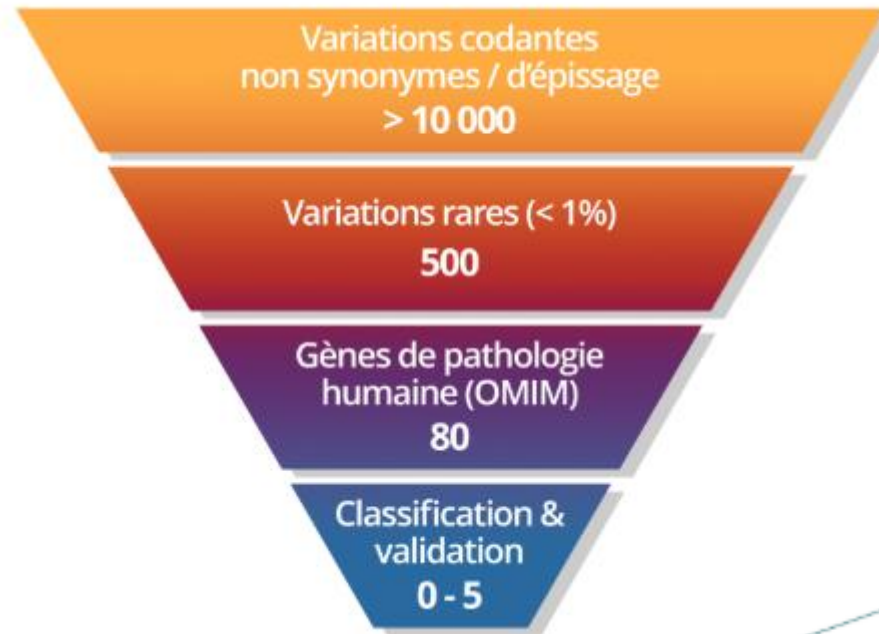
```
CGCGTATCAGAGAGATCC
TCGCTAGAGCTCTCGCGA
GCTCGCTGAGGGCGCCC
TCTCTAGAAAAGAGAGCT
CCGCTAGAGAGATCTCGC
TGATCGATGCTAGCTAGT
CGATCGATCGATCGATCG
ATCCCCCGCGCCGCGCG
CGCGGGGGAGAAAGCTC
TCTATAATTATCTCGCTAAT
```

## Petite délétion (1-50 bases)

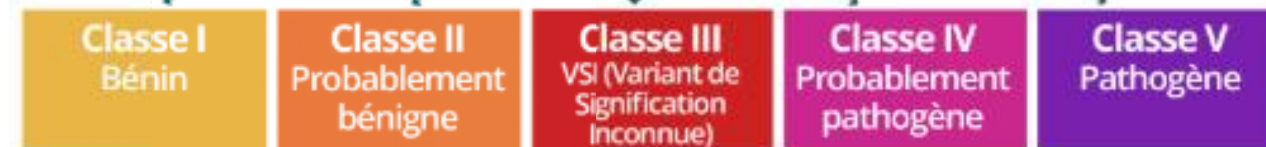
```
CGCGTATCAGAGAGATCC
TCGCTAGAGCTC_____
GCTCGCTGAGGGCGCCC
TCTCTAGAAAAGAGAGCT
CCGCTAGAGAGATCTCGC
TGATCGATGCTAGCTAGT
CGATCGATCGATCGATCG
ATCCCCCGCGCCGCGCG
CGCGGGGGAGAAAGCTC
TCTATAATTATCTCGCTAAT
```

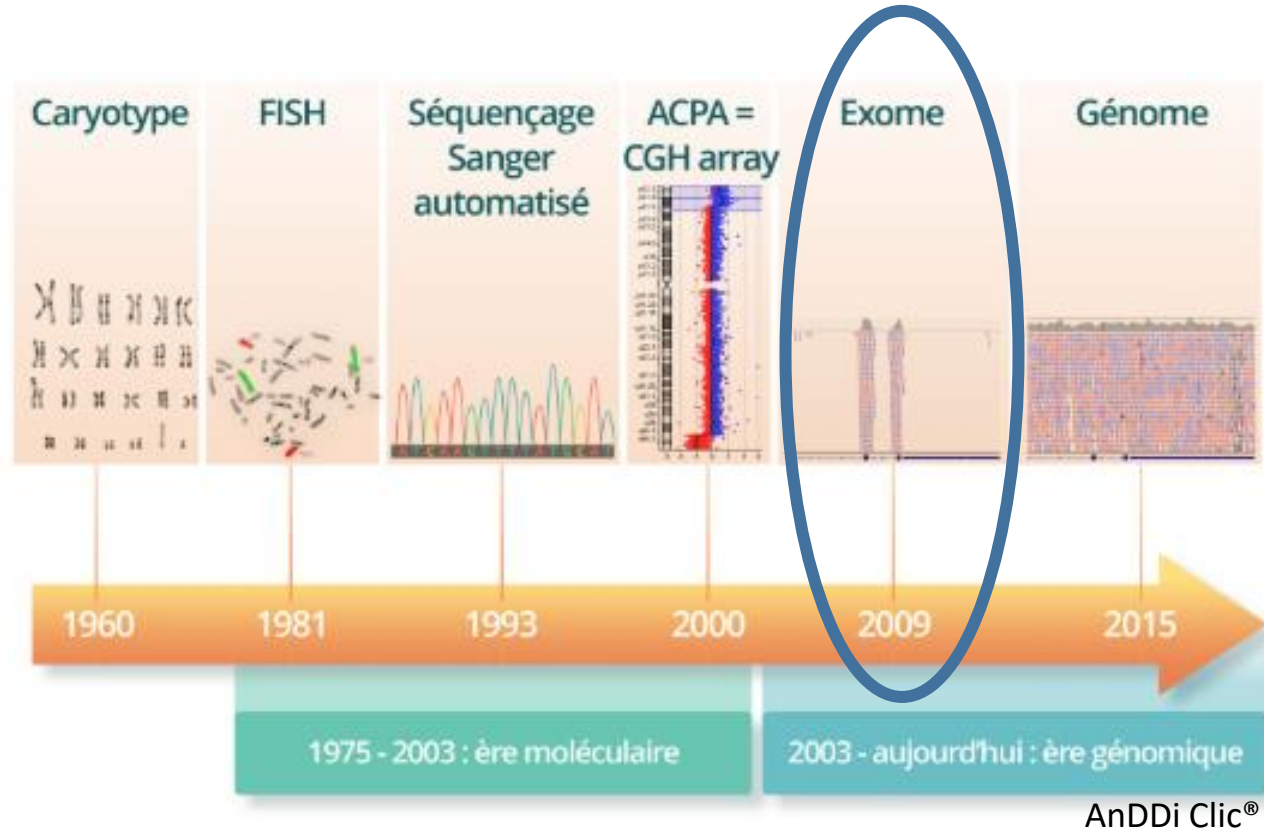
## Grande délétion (>50 bases)

```
CGCGTATCAGAGAGATCC
TCGCTA_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
AGCTC
TCTATAATTATCTCGCTAAT
```



**VARIATION**

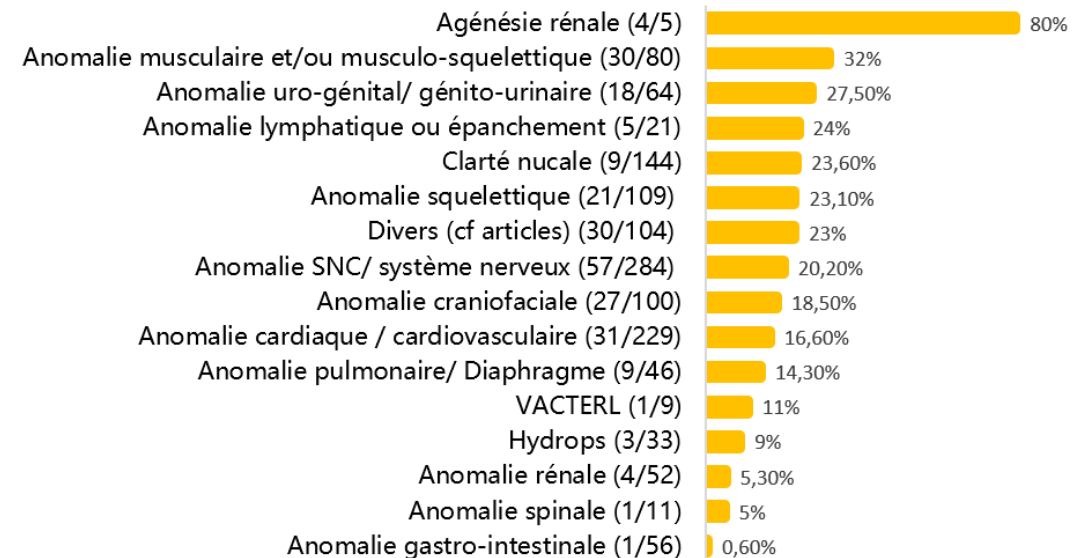




## EXOME

5 publications de cohortes prénatales de grande taille

- 1287 foetus : 187 cas positifs
- Rendement global : **15 %**
- Rendements variables selon les indications
- Limites: cohortes hétérogènes
  - Critères d'inclusion (ex: clarté nucale)
  - Petites tailles de cohorte



# Etude Prenatex

Séquençage d'exome complet pour 86 couples

## Critères d'inclusion

- **Anomalies cérébrales** : Hypoplasie vermienne +/- autres atteintes cérébrales (microcéphalie, lissencéphalie, ...); Anomalie de la gyration avec microcéphalie associée; Anomalie de la ligne médiane, isolée ou syndromique (agénésie du corps calleux, holoprosencéphalie)
- **Anomalies ophtalmologiques** : Microphthalmie sévère unilatérale ou bilatérale; Hyperplasie du vitrée
- **Anomalies rénales**: Reins hyperéchogènes isolés ou syndromiques, sans anomalies des voies urinaires associées
- **Hygroma colli ou anasarque généralisée** du premier trimestre non régressif
- **Syndrome polymalformatif** incluant au moins une malformation majeure



PHRCI: 11 centres investigateurs

# Etude Prenatex



## Rendement global

**28%** : identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène (classe 4 ou 5 ACMG) (24/86)

**12%** : identification d'un variant de signification indéterminée (classe 3 ACMG) (10/86)

# Etude Prenatex



## Rendement global

**28%** : identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène (classe 4 ou 5 ACMG) (24/86)

**12%** : identification d'un variant de signification indéterminée (classe 3 ACMG) (10/86)

## Rendement par type d'analyse

Analyse d'un panel de gènes ciblés sur l'indication: **19%** de diagnostics moléculaires certains (2/3)

Analyse secondaire de l'exome complet: **9%** de diagnostics moléculaires supplémentaires

L'exome identifie beaucoup plus de variants de signification indéterminée (70%)

# Etude Prenatex



## Rendement global

**28%** : identification d'un variant pathogène ou probablement pathogène (classe 4 ou 5 ACMG) (24/86)

**12%** : identification d'un variant de signification indéterminée (classe 3 ACMG) (10/86)

## Rendement par type d'analyse

Analyse d'un panel de gènes ciblés sur l'indication: **19%** de diagnostics moléculaires certains (2/3)

Analyse secondaire de l'exome complet: **9%** de diagnostics moléculaires supplémentaires

L'exome identifie beaucoup plus de variants de signification indéterminée (70%)

## Rendement par type d'indication

**42%** pour les hypoplasies vermiennes (5/12) : DYNC1H1, KIAA0586, CREBBP, PIK3R2, ASPM

**31%** pour les syndromes polymalformatifs (8/26): CHD7 (3), QRIH1, CHRNG, KMT2D, DDX3X, ALG3

**25%** pour hygroma colli et/ou anasarque généralisée (2/8) : TRIP4, LZTR1

**24%** pour les gros reins hyperéchogènes (4/17) : PKD1, CEP290, BBS1, del17q12

**20%** pour les agénésies du corps calleux (2/10) : ARID1B, DCC

**17%** pour les holoprosencéphalies (1/6) : ZIC2

1/2 pour les anomalies de la gyration: PLK4

1/4 pour les anomalies ophtalmologiques: RHOA

# Le séquençage d'exome

3eme jeudi de Genetique 19/12/2024



Ascites  
Anasarque  
Arthrogrypose fœtale

Fractures  
Dysostose costo-vertébrale  
Cotes courtes  
Dislocation  
Anomalies radiales  
Fémurs incurvés



Hypoplasie du vermis  
Anomalie du corps calleux

Intérêt  
clinique  
Oui

Cardiomyopathies  
Cardiopathies congénitales



Fente palatine postérieure  
Fentes labiales et labioalvéolo-palatines associées ou fentes médianes  
Microphthalmie  
Cataracte  
Dysostose mandibulofaciale

Hernie diaphragmatique



# Séquençage d'exome

## Objectifs

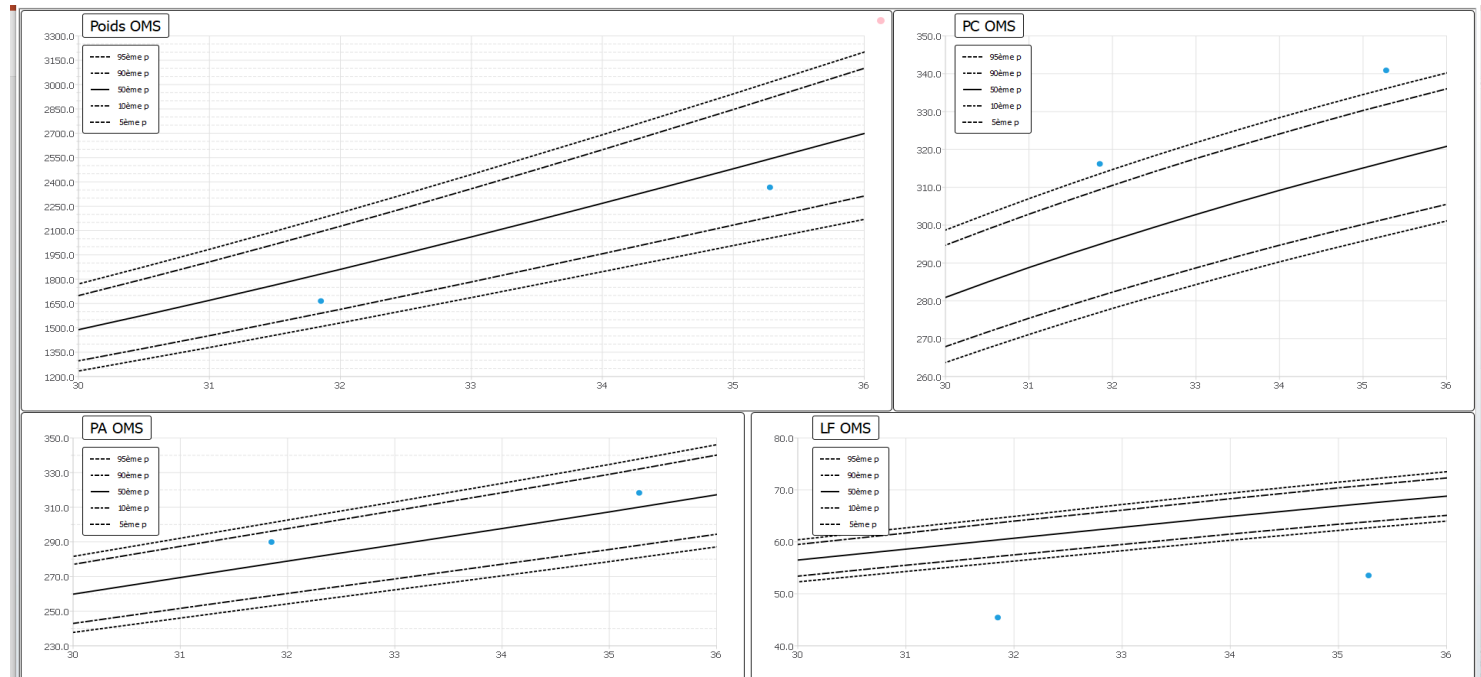
- Identifier une variation causale
- Orienter le pronostic clinique
- Adapter la prise en charge
- Fournir un conseil génétique aux parents

# Impact sur l'évaluation pronostique

## 1. Pathologie évocatrice en anténatal :

- Confirmer le diagnostic
- Préciser la sévérité
- Rechercher les diagnostics différentiels

- 1<sup>ère</sup> grossesse d'un couple non apparenté de tailles dans les normes
- Mise en évidence à 31+6 SA de fémurs et huméri courts
- Echographie de référence à 32SA:
  - fémurs et humeri courts (-4DS) bilatéraux légèrement incurvés
  - PC > 95<sup>ème</sup> percentile avec front bombé
  - Autres os longs sp
  - Thorax non étroit
  - Excès de liquide



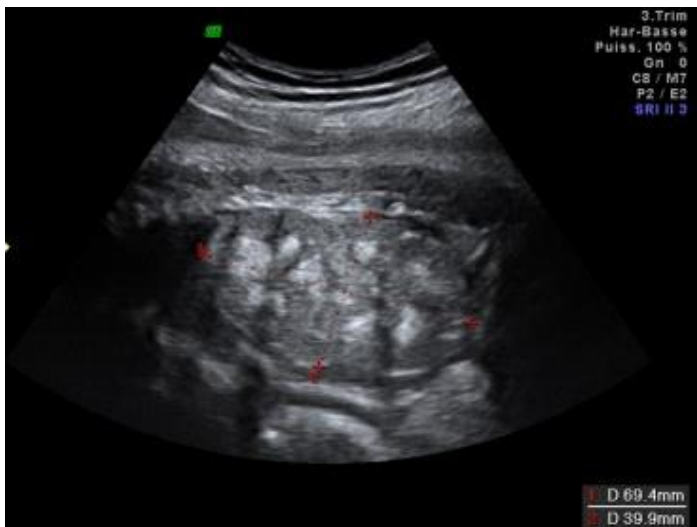
- 1<sup>ère</sup> grossesse d'un couple non apparenté de tailles dans les normes
- Mise en évidence à 31+6 SA de fémurs et huméri courts
- Echographie de référence à 32SA:
  - fémurs et humeri courts (-4DS) bilatéraux légèrement incurvés
  - PC > 95<sup>ème</sup> percentile avec front bombé
  - Autres os longs sp
  - Thorax non étroit
  - Excès de liquide
- Amniocentèse
  - CGH normale
  - Analyse ciblée FGFR3: p.Gly380Arg négative
- TDM osseux
  - Avis MOC: images évocatrices d'achondroplasie
- Poursuite des investigations génétiques
  - Séquençage d'exome: p.Asn540Lys
  - Diagnostic **d'hypochondroplasie**

# Impact sur l'évaluation pronostique

- 2. Malformations foétales non évocatrices d'une pathologie spécifique**
  - Établir le diagnostic étiologique
  - Préciser le pronostic (bon, mauvais, intermédiaire)

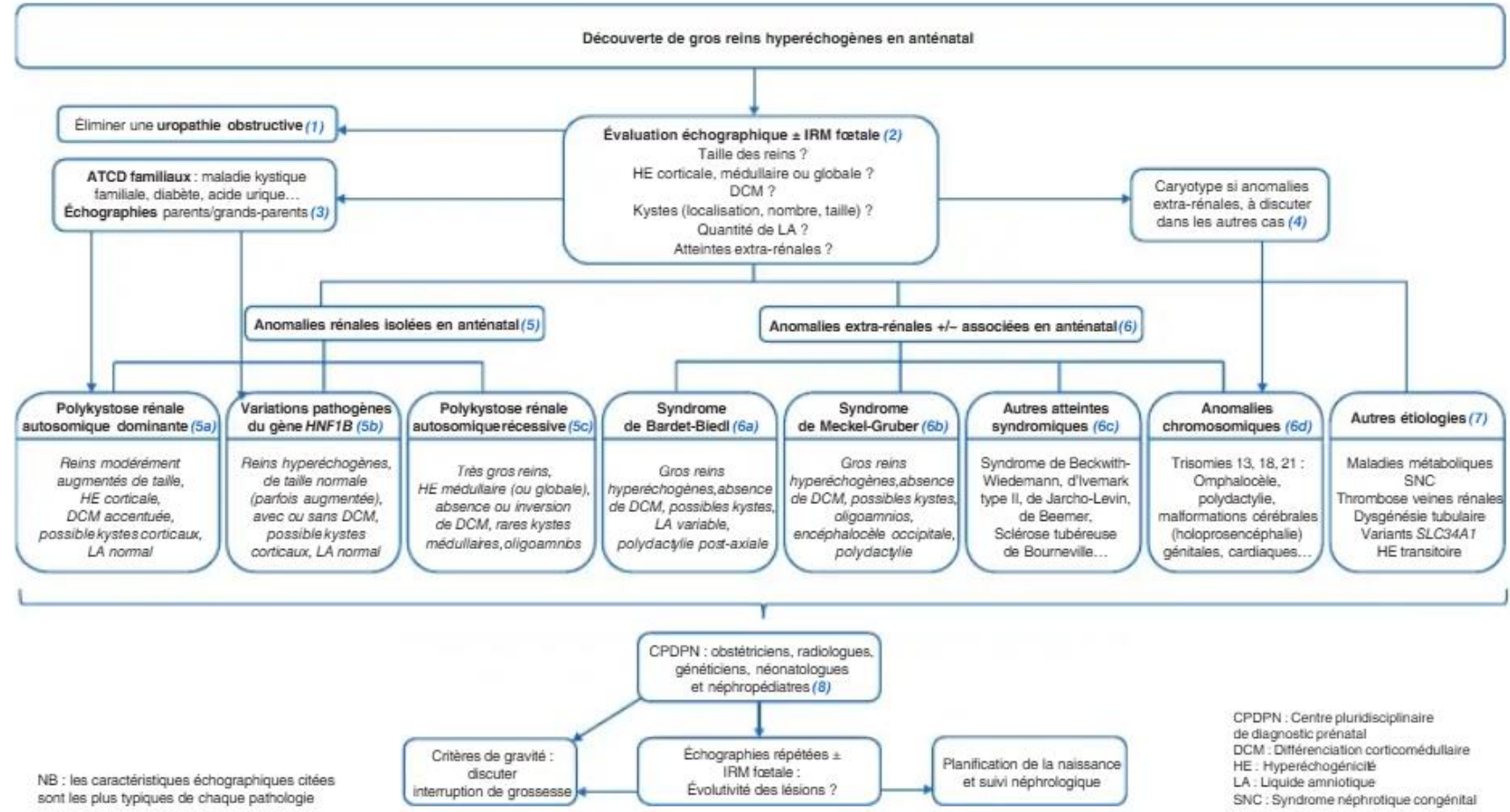
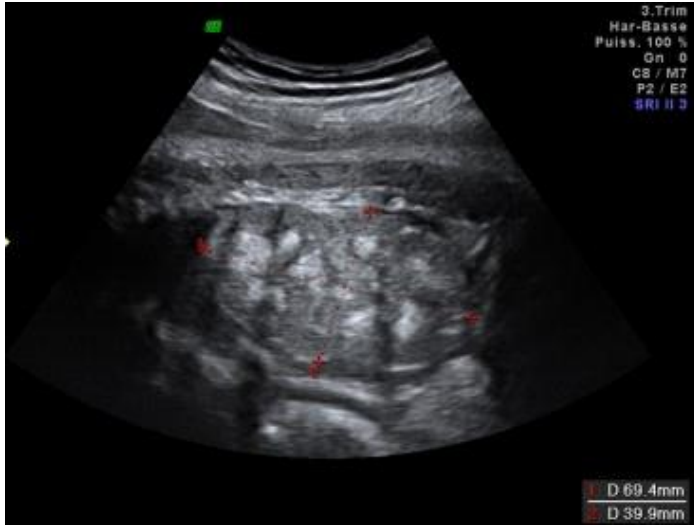
## Gros reins hyperéchogènes en anténatal

*Antenatal enlarged hyperechogenic kidneys*



# Gros reins hyperéchogènes en anténatal

Antenatal enlarged hyperechogenic kidneys



NB : les caractéristiques échographiques citées sont les plus typiques de chaque pathologie

Auteur correspondant :  
 Adresse e-mail : caroline.rousset-rouviere@ap-hm.fr (C. Rousset-Rouvière).

Article validé par : Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Périnatale (SFIPP), Société Française de Néonatalogie (SFN), Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP).  
 Remerciements aux relecteurs : M. Alison (SFIPP), E. Kermorant (SFN), J. Bacchetta, O. Gillion-Boyer, L. Heidet, M. Tsimaratos (SNP).

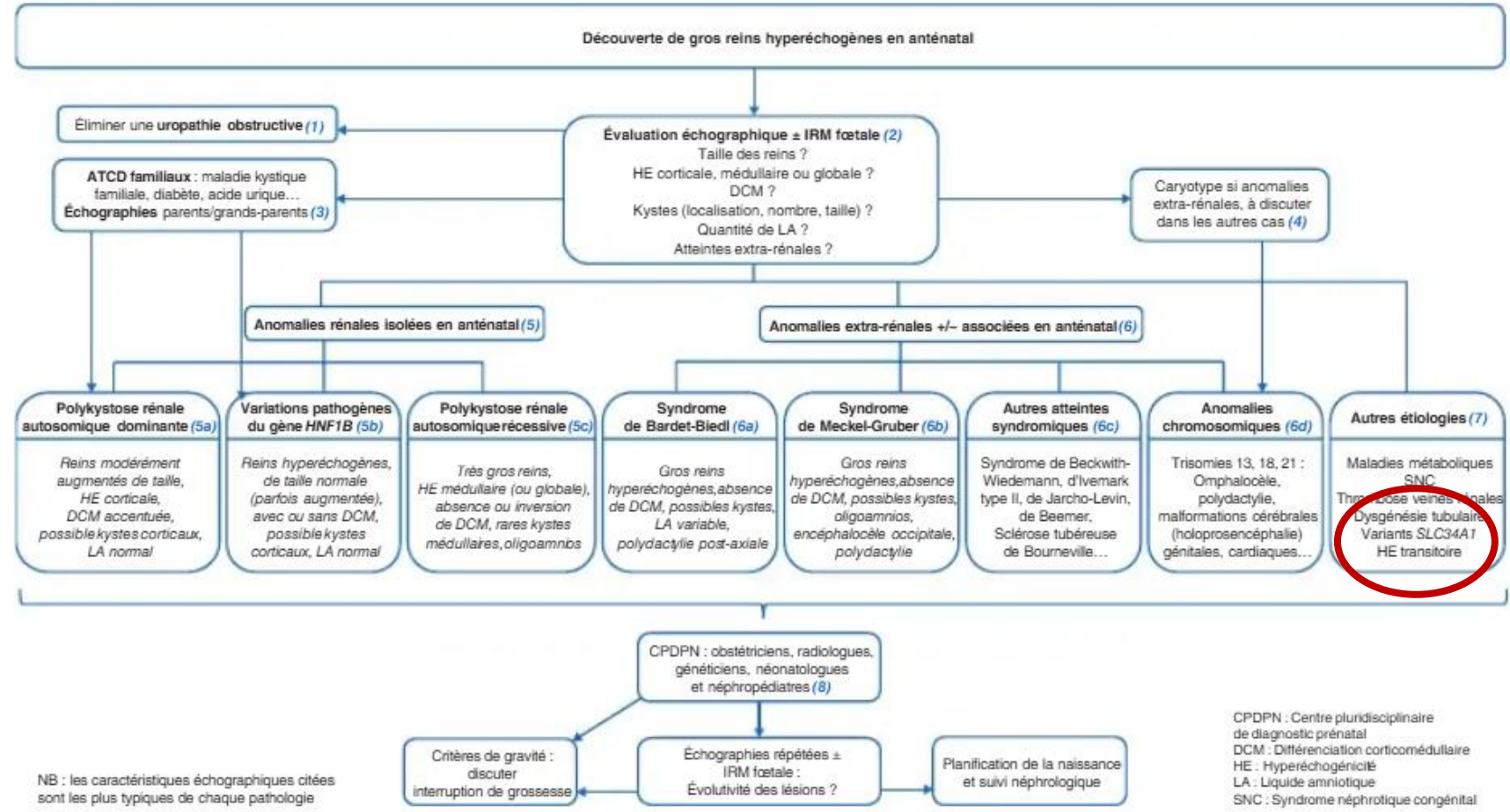
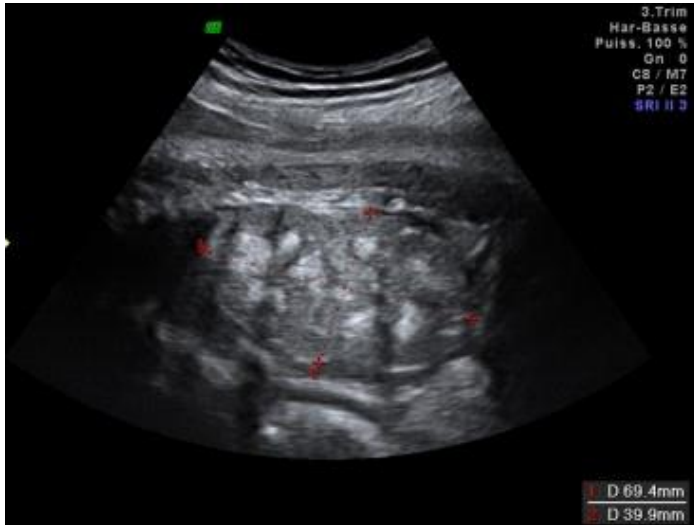
© 2021 Société Française de Pédiatrie (SFP). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**C. Rousset-Rouvière**

Service de pédiatrie multidisciplinaire, AP-HM, Marseille, France

# Gros reins hyperéchogènes en anténatal

Antenatal enlarged hyperechogenic kidneys



NB : les caractéristiques échographiques citées sont les plus typiques de chaque pathologie

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal  
DCM : Différenciation corticomédullaire  
HE : Hyperéchogénéité  
LA : Liquide amniotique  
SNC : Syndrome néphrotique congénital

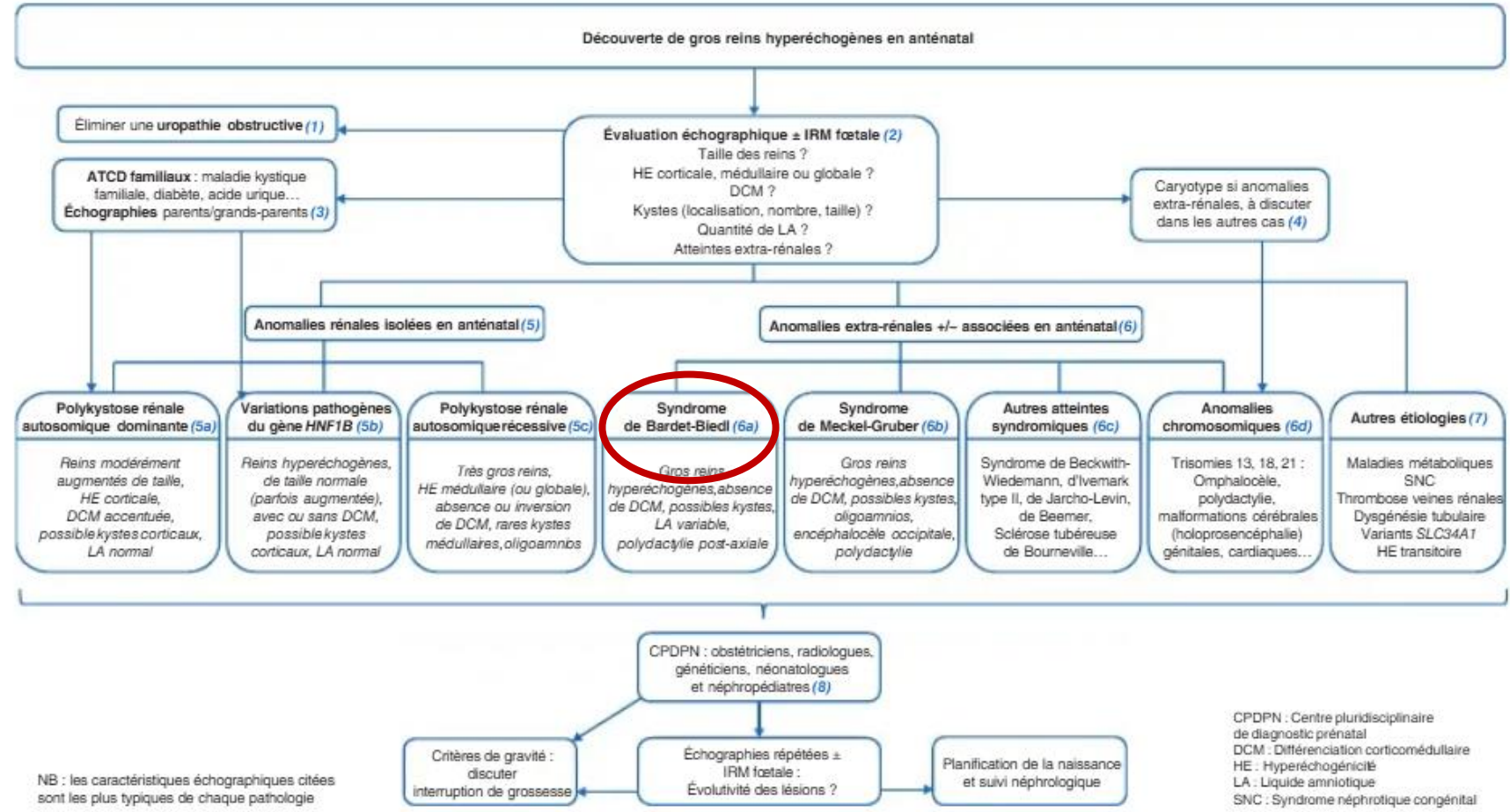
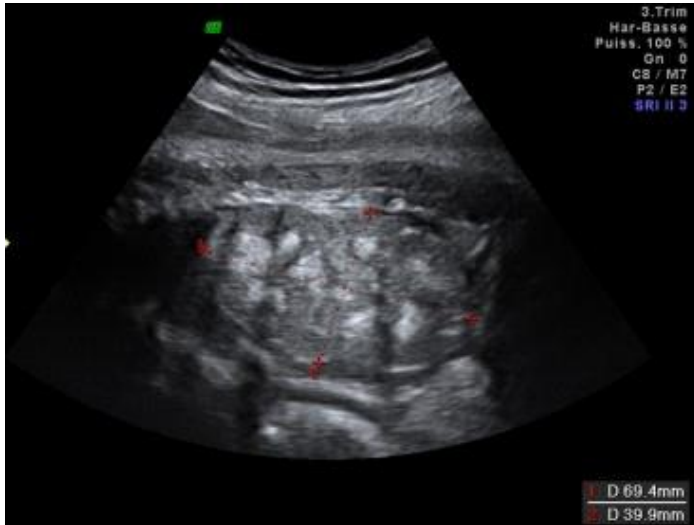
Auteur correspondant :  
Adresse e-mail : caroline.rousset-rouviere@ap-hm.fr (C. Rousset-Rouvière).

Article validé par : Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Périnatale (SFIPP), Société Française de Néonatalogie (SFN), Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP).  
Remerciements aux relecteurs : M. Alison (SFIPP), E. Kermorant (SFN), J. Bacchetta, O. Gillion-Boyer, L. Heidet, M. Tsimaratos (SNP).

© 2021 Société Française de Pédiatrie (SFP). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

# Gros reins hyperéchogènes en anténatal

Antenatal enlarged hyperechogenic kidneys



NB : les caractéristiques échographiques citées sont les plus typiques de chaque pathologie

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal  
DCM : Différenciation corticomédullaire  
HE : Hyperéchogénéité  
LA : Liquide amniotique  
SNC : Syndrome néphrotique congénital

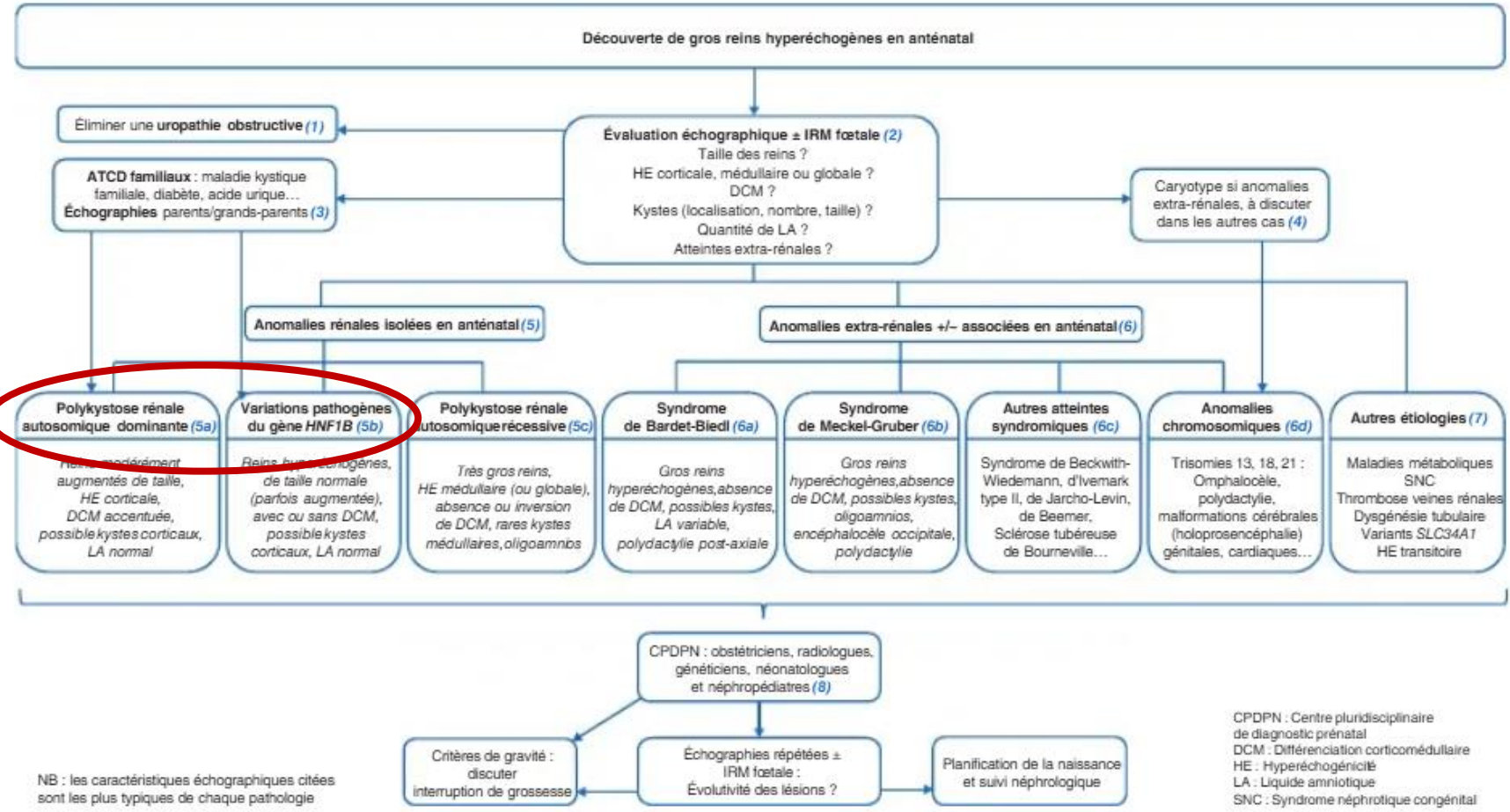
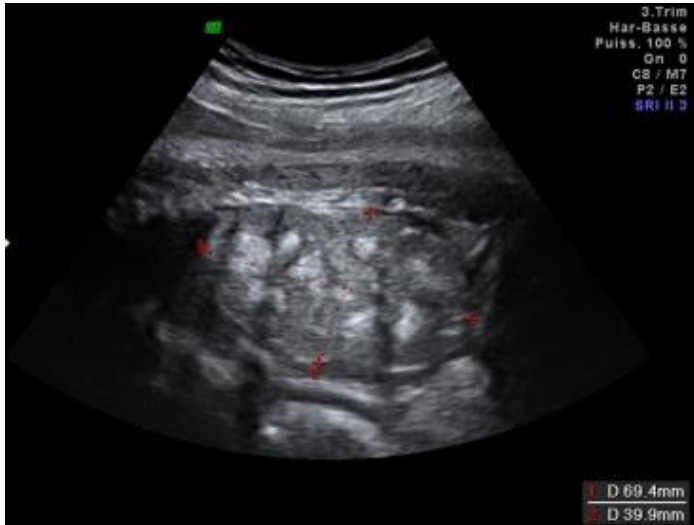
Auteur correspondant :  
Adresse e-mail : caroline.rousset-rouviere@ap-hm.fr (C. Rousset-Rouvière).

Article validé par : Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Périnatale (SFIPP), Société Française de Néonatalogie (SFN), Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP).  
Remerciements aux relecteurs : M. Alison (SFIPP), E. Kermorant (SFN), J. Bacchetta, O. Gillion-Boyer, L. Heidet, M. Tsimaratos (SNP).

© 2021 Société Française de Pédiatrie (SFP). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

# Gros reins hyperéchogènes en anténatal

Antenatal enlarged hyperechogenic kidneys



NB : les caractéristiques échographiques citées sont les plus typiques de chaque pathologie

Auteur correspondant :  
 Adresse e-mail : caroline.rousset-rouviere@ap-hm.fr (C. Rousset-Rouvière).

Article validé par : Société Francophone d'Imagerie Pédiatrique et Périnatale (SFIPP), Société Française de Néonatalogie (SFN), Société de Néphrologie Pédiatrique (SNP).  
 Remerciements aux relecteurs : M. Alison (SFIPP), E. Kermorant (SFN), J. Bacchetta, O. Gillion-Boyer, L. Heidet, M. Tsimaratos (SNP).

© 2021 Société Française de Pédiatrie (SFP). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

- 1<sup>ère</sup> grossesse d'un couple non apparenté
- ATCD familiaux: mutation SCN8A *de novo* chez un cousin
- Diagnostic à 22SA: ACC chez un foetus de sexe féminin
- ACPA normale

## Agénésie du corps calleux

- 1<sup>ère</sup> grossesse d'un couple non apparenté
- ATCD familiaux: mutation SCN8A *de novo* chez un cousin
- Diagnostic à 22SA: ACC chez un fœtus de sexe féminin
- ACPA normale
- Exome: variant dans *ARID1B de novo* (classe 5): c.6353\_6356del; p.Tyr2118\*
- IMG à 29SA
- Examen foetopathologique:
  - Dymorphie faciale associant des narines légèrement antéversées, microrétrognatisme et oreilles bas implantées
  - Au niveau des mains : pli palmaire transverse unique bilatéral, pas de nette brachydactylie
  - Brachydactylie distale au niveau des pieds (ongles courts)
  - radiographies: p halanges P3 des orteils globalement hypoplasiques et phalanges P3 des 5<sup>èmes</sup> orteils non ossifiées

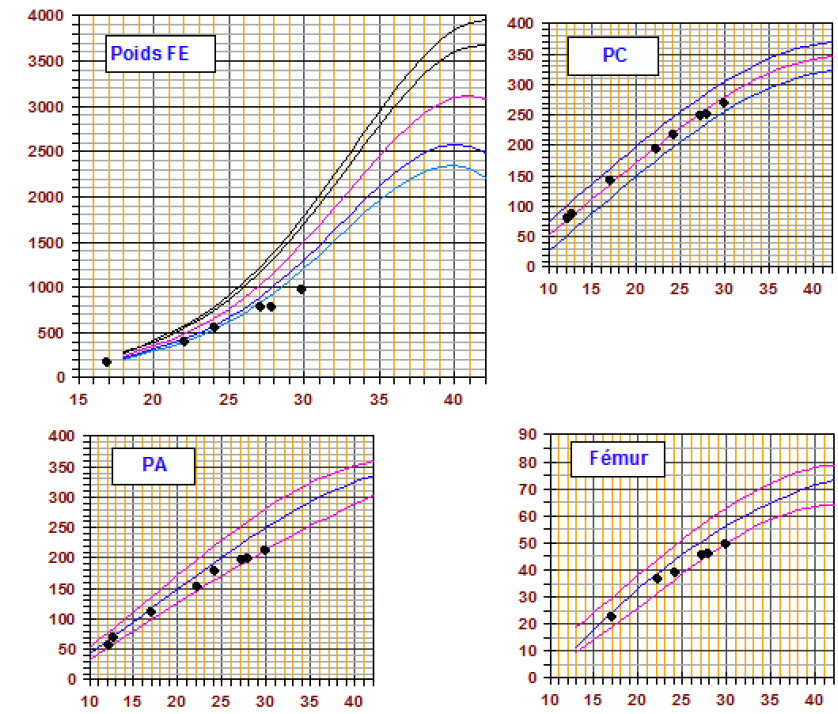


- 1<sup>ère</sup> grossesse d'un couple non apparenté
- ATCD familiaux: mutation *SCN8A de novo* chez un cousin
- Diagnostic à 22SA: ACC chez un fœtus de sexe féminin
- ACPA normale
- Exome: variant dans *ARID1B de novo* (classe 5): c.6353\_6356del; p.Tyr2118\*
- IMG à 29SA
- Examen foetopathologique:
  - Dymorphie faciale associant des narines légèrement antéversées, microrétrognatisme et oreilles bas implantées
  - Au niveau des mains : pli palmaire transverse unique bilatéral, pas de nette brachydactylie
  - Brachydactylie distale au niveau des pieds (ongles courts)
  - radiographies: p halanges P3 des orteils globalement hypoplasiques et phalanges P3 des 5<sup>èmes</sup> orteils non ossifiées
- Exome: variant dans le gène *DCC, hérité du père* (classe 5) : c.601C>T; p.Arg201\*
  - Père asymptotique: pas de mouvements en miroir; IRM cérébrale normale
  - Interrogatoire non contributif au niveau de la famille
- Grossesse en cours: DPNI sur le variant *ARID1B* uniquement

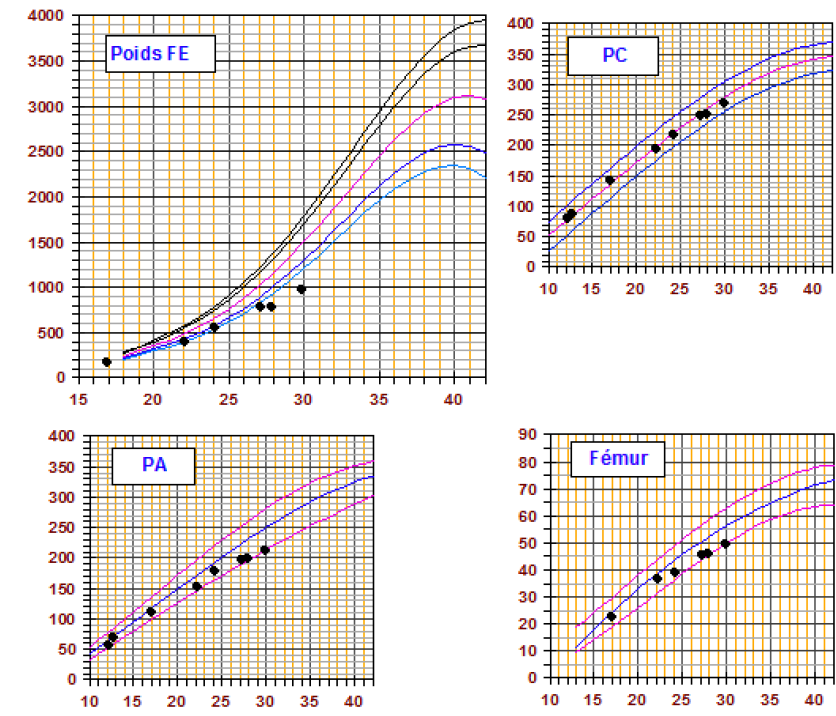


- 2<sup>ème</sup> grossesse du couple (1 IVG)
- ATCD: hypercholestérolémie avec mutation LDLR chez le père
- Echographie T1: Hygroma colli à 13SA à 4,9mm
  - PCR et CGH normales
- Echographie T2 à 22SA: infléchissement de la croissance au 8<sup>ème</sup> percentile
- Contrôle échographique à 25SA: RCIU sévère à doppler normaux

## Hygroma Colli



- 2<sup>ème</sup> grossesse du couple (1 IVG)
- ATCD: hypercholestérolémie avec mutation LDLR chez le père
- Echographie T1: Hygroma colli à 13SA à 4,9mm
  - PCR et CGH normales
- Echographie T2 à 22SA: infléchissement de la croissance au 8<sup>ème</sup> percentile
- Contrôle échographique à 25SA: RCIU sévère à doppler normaux
- Exome : variant *de novo* dans le gène *DDX3X* (classe 5): c.1703C>T; p.Pro568Leu
- IMG à 32SA+6j: pas d'examen foetopathologique



Tang et al. *Molecular Autism* (2021) 12:36  
<https://doi.org/10.1186/s13229-021-00431-z>

Molecular Autism

RESEARCH

Open Access

Prospective and detailed behavioral phenotyping in *DDX3X* syndrome



European Journal of Human Genetics (2019) 27:1254–1259  
<https://doi.org/10.1038/s41431-019-0392-7>

ESHG

ARTICLE

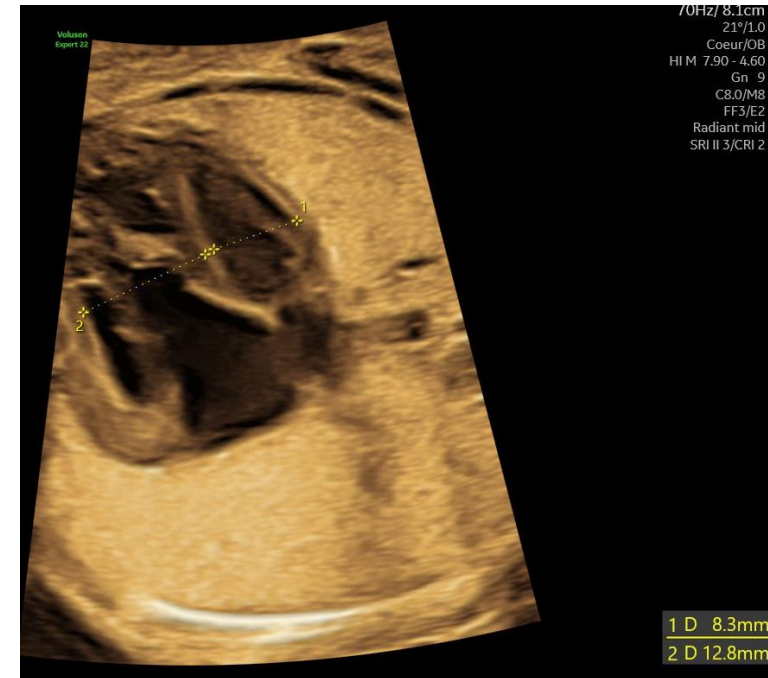
Three *de novo* *DDX3X* variants associated with distinctive brain developmental abnormalities and brain tumor in intellectually disabled females



# Impact sur l'évaluation pronostique

## 3. Données incidentes avec pronostic réservé

- Première grossesse du couple, non apparenté
- Enquête familiale non contributive
- Cardiopathie suspectée dès T1 et confirmée à 16 SA avec mise en évidence d'un petit VG
- Amniocentèse : PCR normale, ACPA normale
- 29SA: hypotrophie sévère
- Exome: variant pathogène dans *PTEN* hérité du père
  - Syndrome de Cowden: macrocéphalie, risque de TND, hamartomes multiples, risque néoplasique (sein, thyroïde, endomètre, rein et colorectum)
- Rendu à 31SA
- 32SA: MFIU



# Limites et incertitudes pronostiques

## 1. Les variants de signification incertaine

Etude Prenatex : **12%** de variants de signification indéterminée (classe 3 ACMG)  
(exomes en trio)

# 1<sup>ère</sup> grossesse d'un couple homoparental avec don de sperme au Portugal

ATCD maternel: diabète MODY 3; hypotrophie à la naissance (2kg à terme); petite taille (147cm; 41 kg)

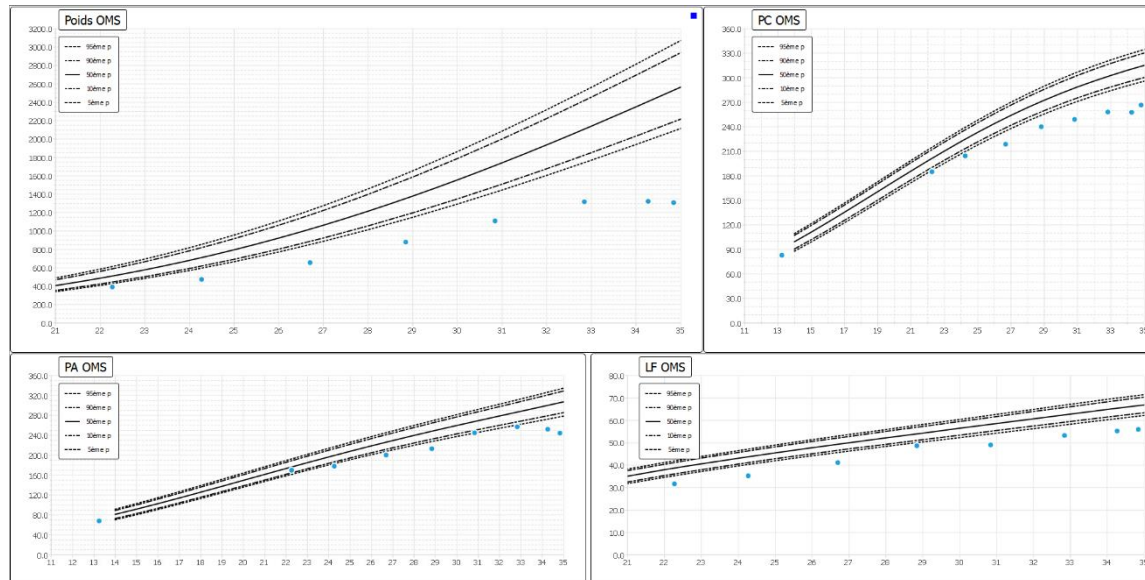
**Echo T1:** nuque 2 mm; Risque combiné: 1/614; DPNI négatif

**Echo T2:** RCIU au 1<sup>er</sup> percentile + pieds bots + cavum vaergae (doute sur un rétrognatisme; sur une hypoplasie cérébelleuse)

**Amniocentèse:** CGH normale; myotonie de steinert négative; Prescription exome à 29SA

**Echo T3:** infléchissement croissance et notamment sur le PC avec doute sur la giration

**IRM cérébrale :** pseudokystes sous épendymaires bilatéraux des pôles temporaux; rétrognatisme



## Résultats exome

- **Gène SHMT2**: transmission autosomique récessive
  - 1<sup>er</sup> variant : chr12(GRCh19) : g.57627082dup ; NM\_005412.5:c.977dup ; p.(His328ProfsTer) hérité de la mère
    - Classification ACMG : classe 4
  - 2<sup>nd</sup> variant: chr12(GRCh19) : g.57627621A>C ; NM\_005412.5:c.1213A>C ; p.(Ile405Leu) non hérité de la mère
    - Variant rapporté une fois dans Gnomad, touchant un AA conservé dans l'exon 10 (domaine SHMT), Cadd à 28,9 mais prédictions contradictoires par les autres logiciels
    - Classification ACMG : classe 3

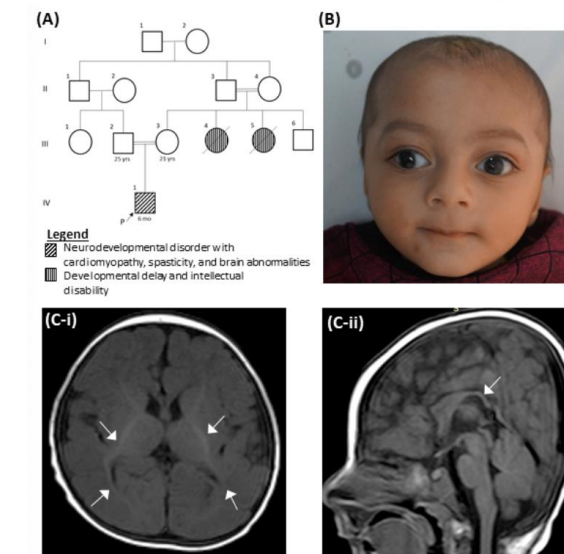
SHMT2 = serine hydroxymethyltransferase

- Enzyme impliquée dans le métabolisme mitochondrial
  - 2 publications chez l'homme
- 
- Variant pathogène **gène HNF-1 $\alpha$**  (MODY 3)

- 6 individus; 5 familles
- Dysmorphie faciale
- Anomalie des extrémités: 5<sup>ème</sup> doigt court, syndactylie 2-3 des orteils et pouce haut implanté
- Déficience intellectuelle
- Troubles moteurs
- Cardiopathie (4/5)
- Microcéphalie
  - Anomalies du corps calleux
  - Polymicrogyrie péricoronaire (4/5)
  - Retard de myélinisation
- Retard de croissance postnatal (1/6)

### Second report of *SHMT2* related neurodevelopmental disorder with cardiomyopathy, spasticity, and brain abnormalities

Purvi Mojeethia<sup>a</sup>, Vivekananda Bhal<sup>a</sup>, B.L. Yatheesha<sup>b</sup>, Shahvan Siddiqui<sup>c</sup>, Anju Shukla<sup>a</sup>



*Acta Neuropathol.* 2020; 140(6): 971–975.

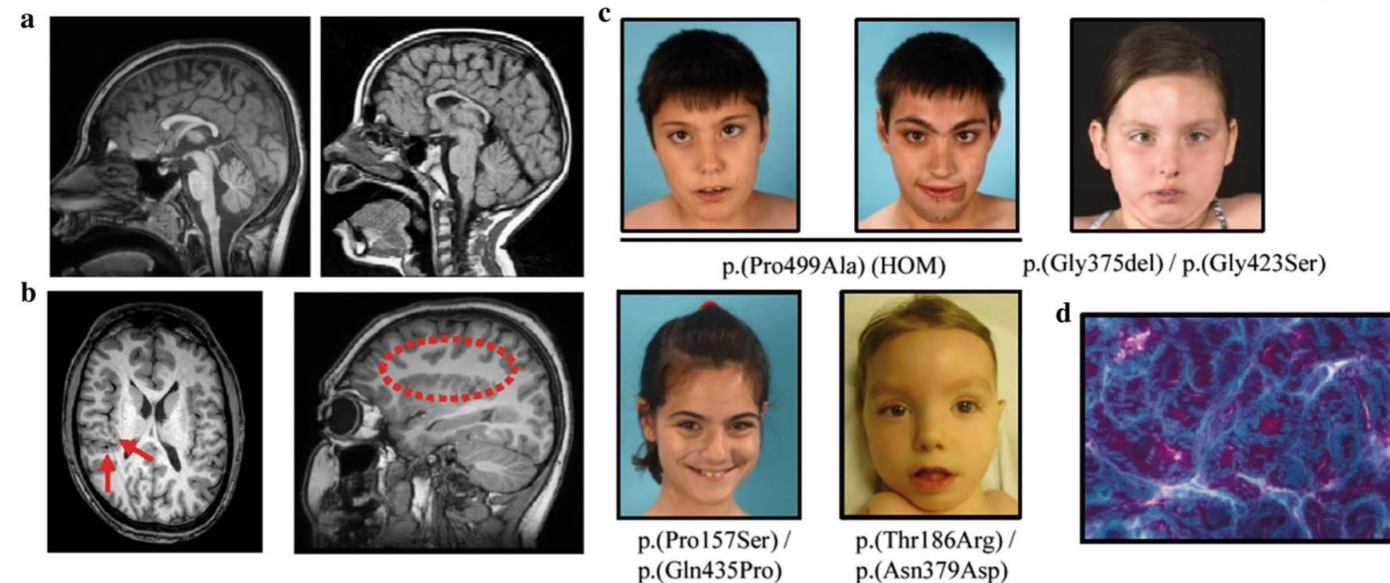
Published online 2020 Oct 5. doi: [10.1007/s00401-020-02223-w](https://doi.org/10.1007/s00401-020-02223-w)

PMCID: PMC7665968

PMID: [33015733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015733/)

### Impairment of the mitochondrial one-carbon metabolism enzyme *SHMT2* causes a novel brain and heart developmental syndrome

Àngels García-Cazorla,<sup>1,2</sup> Edgard Verdura,<sup>2,3</sup> Natalia Juliá-Palacios,<sup>1,2</sup> Eric N. Anderson,<sup>4</sup> Leire Goicoechea,<sup>2,3</sup> Laura Planas-Serra,<sup>2,3</sup> Enkhtuul Tsogetbaatar,<sup>5,6,7</sup> Nikita R. Dsouza,<sup>8</sup> Agatha Schlüter,<sup>2,3</sup> Roser Urreizti,<sup>2,9</sup> Jessica M. Tarnowski,<sup>10,11</sup> Ralitzia H. Gavrilova,<sup>10,11</sup> SHMT2 Working Group, Montserrat Ruiz,<sup>2,3</sup> Agustí Rodríguez-Palmero,<sup>2,3,12</sup> Stéphane Fourcade,<sup>2,3</sup> Benjamin Cogné,<sup>13</sup> Thomas Besnard,<sup>13</sup> Marie Vincent,<sup>13</sup> Stéphane Béziau,<sup>13</sup> Clifford D. Folmes,<sup>5,6,7</sup> Michael T. Zimmermann,<sup>8,14</sup> Eric W. Klee,<sup>10,15,16</sup> Udai Bhan Pandey,<sup>4</sup> Rafael Artuch,<sup>2,9</sup> Margot A. Cousin,<sup>15,16</sup> and Aurora Pujol<sup>10,2,3,17</sup>

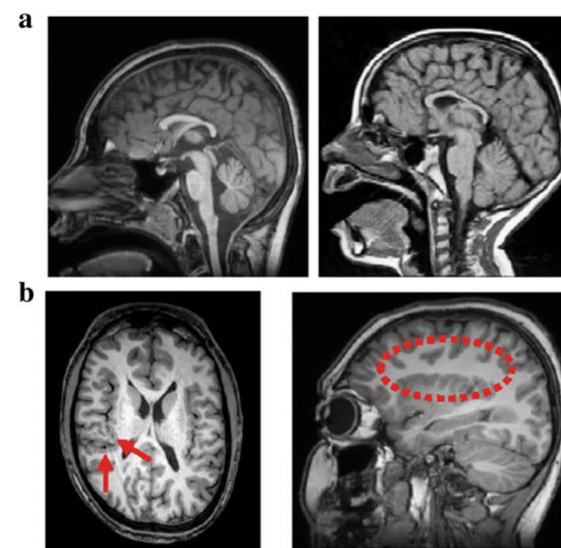
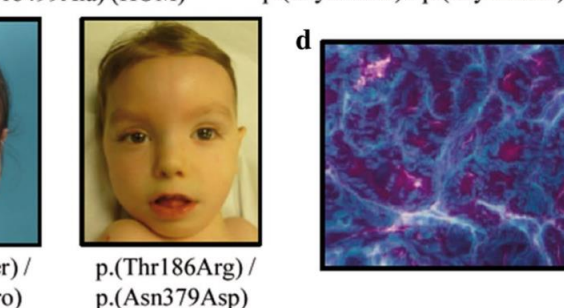
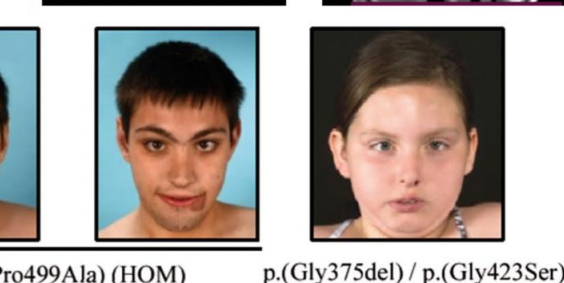
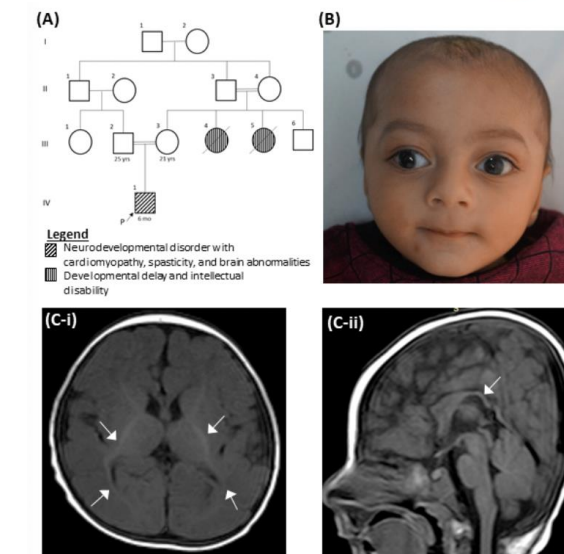


- 6 individus; 5 familles
- Dysmorphie faciale
- Anomalie des extrémités: 5<sup>ème</sup> doigt court, syndactylie 2-3 des orteils et pouce haut implanté mais pas de pieds bots
- Déficience intellectuelle
- Troubles moteurs
- Cardiopathie (4/5)
- Microcéphalie
  - Anomalies du corps calleux
  - Polymicrogyrie périssylvienne (4/5)
  - Retard de myélinisation
- Retard de croissance postnatal (1/6)

Pas de pieds bots  
Pas de RCIU  
Anomalies cérébrales différentes

Second report of *SHMT2* related neurodevelopmental disorder with cardiomyopathy, spasticity, and brain abnormalities

Purvi Mojeethia<sup>a</sup>, Vivekananda Bhal<sup>a</sup>, B.L. Yatheesha<sup>b</sup>, Shahvan Siddiqui<sup>c</sup>, Anju Shukla<sup>a</sup>



*Acta Neuropathol.* 2020; 140(6): 971–975.

Published online 2020 Oct 5. doi: [10.1007/s00401-020-02223-w](https://doi.org/10.1007/s00401-020-02223-w)

PMCID: PMC7665968

PMID: [33015733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015733/)

Impairment of the mitochondrial one-carbon metabolism enzyme *SHMT2* causes a novel brain and heart developmental syndrome

Àngels García-Cazorla,<sup>1,2</sup> Edgard Verdura,<sup>2,3</sup> Natalia Juliá-Palacios,<sup>1,2</sup> Eric N. Anderson,<sup>4</sup> Leire Goicoechea,<sup>2,3</sup> Laura Planas-Serra,<sup>2,3</sup> Enkhtuul Tsogetbaatar,<sup>5,6,7</sup> Nikita R. Dsouza,<sup>8</sup> Agatha Schlüter,<sup>2,3</sup> Roser Urreiziti,<sup>2,9</sup> Jessica M. Tarnowski,<sup>10,11</sup> Ralitzia H. Gavrilova,<sup>10,11</sup> SHMT2 Working Group, Montserrat Ruiz,<sup>2,3</sup> Agustí Rodríguez-Palmero,<sup>2,3,12</sup> Stéphane Fourcade,<sup>2,3</sup> Benjamin Cogné,<sup>13</sup> Thomas Besnard,<sup>13</sup> Marie Vincent,<sup>13</sup> Stéphane Béziau,<sup>13</sup> Clifford D. Folmes,<sup>5,6,7</sup> Michael T. Zimmermann,<sup>8,14</sup> Eric W. Klee,<sup>10,15,16</sup> Udai Bhan Pandey,<sup>4</sup> Rafael Artuch,<sup>2,9</sup> Margot A. Cousin,<sup>15,16</sup> and Aurora Pujol<sup>10,2,3,17</sup>

## Exome rendu normal

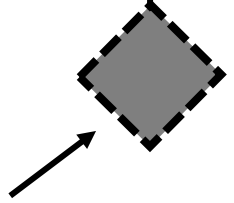
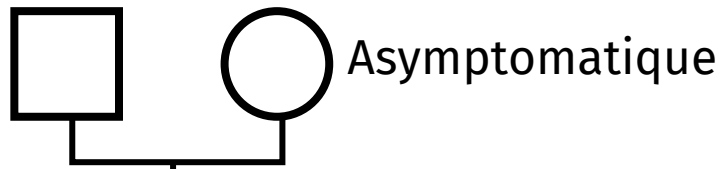
- Déclenchement à 35SA: césarienne en urgence pour ARCF
- Poids: 1460g (-2,8DS); taille: 36 cm; PC: 27 cm (-4DS)
- Rétrognathisme, palais ogival, mains crispées, pieds bots fixés
- Hypertonie périphérique, hypotonie axiale, contact fluctuant, trémulations
- Mauvaise prise alimentaire (MEP SNG)
- Colobome irien droit
- IRMc: probable agénésie partielle du CC, retard de myélinisation, giration normale

➡ Tableau clinique complété en période post-natale

➡ Validation des variants du **gène SHMT2** en cours

# Limites et incertitudes pronostiques

## 2. Variabilité d'expression et pénétrance incomplète



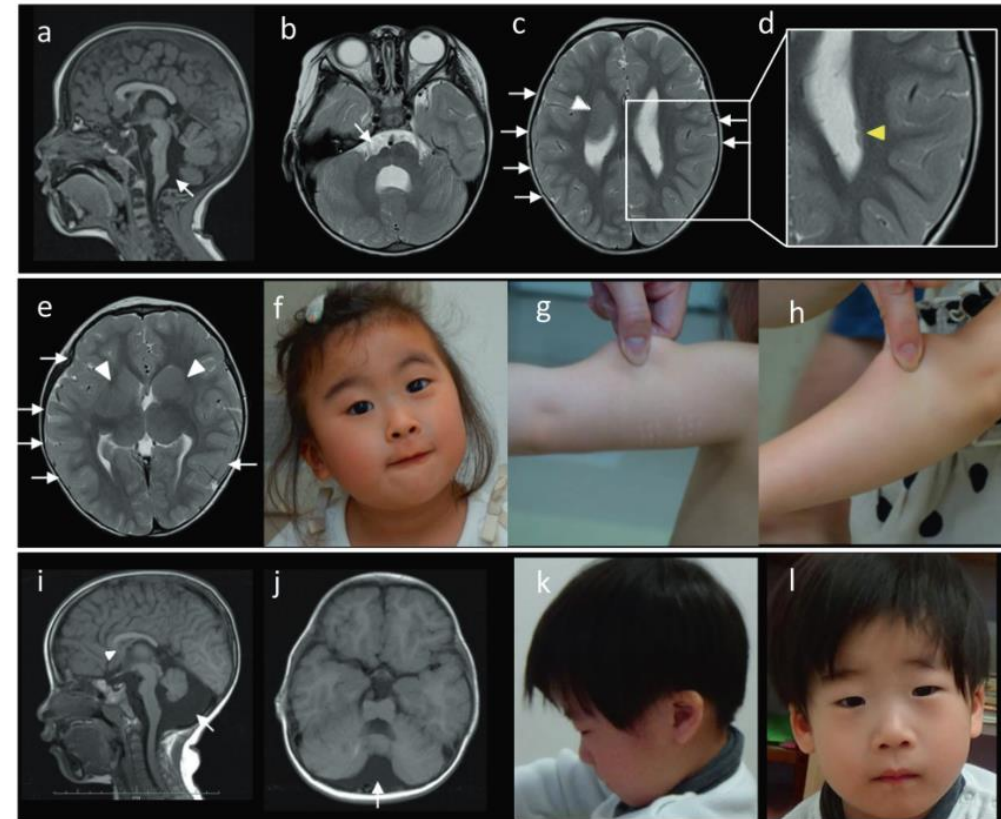
22 SA  
 Distorsion de la scissure interhémisphérique  
 Œdème pré-frontal  
 IRM à 30 SA: confirmation + corps calleux < 3<sup>e</sup> p

**Gène *TUBB* : variant faux sens hétérozygote  
 hérité de sa mère**

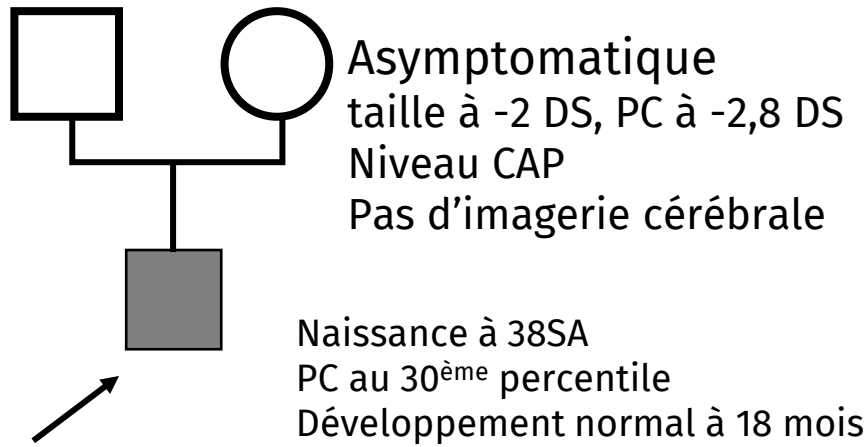
NM\_001293212.1:c.421C>T, p.(Arg141Trp)

### Tableau clinique associé à *TUBB*

- Dysplasie corticale complexe et autres malformations cérébrales
- Syndrome de plis cutanés congénitaux
- Dysplasie corticale
- Hypoplasie du corps calleux
- Anomalies des ganglions de la base
- Hypoplasie/ Dysplasie cérébelleuse
- Microcéphalie (-2,5 à -4 DS)
- Dysplasie rétinienne
- Peau lâche
- +/- Retard de développement modéré à sévère



*Watanabe et al. 2021*

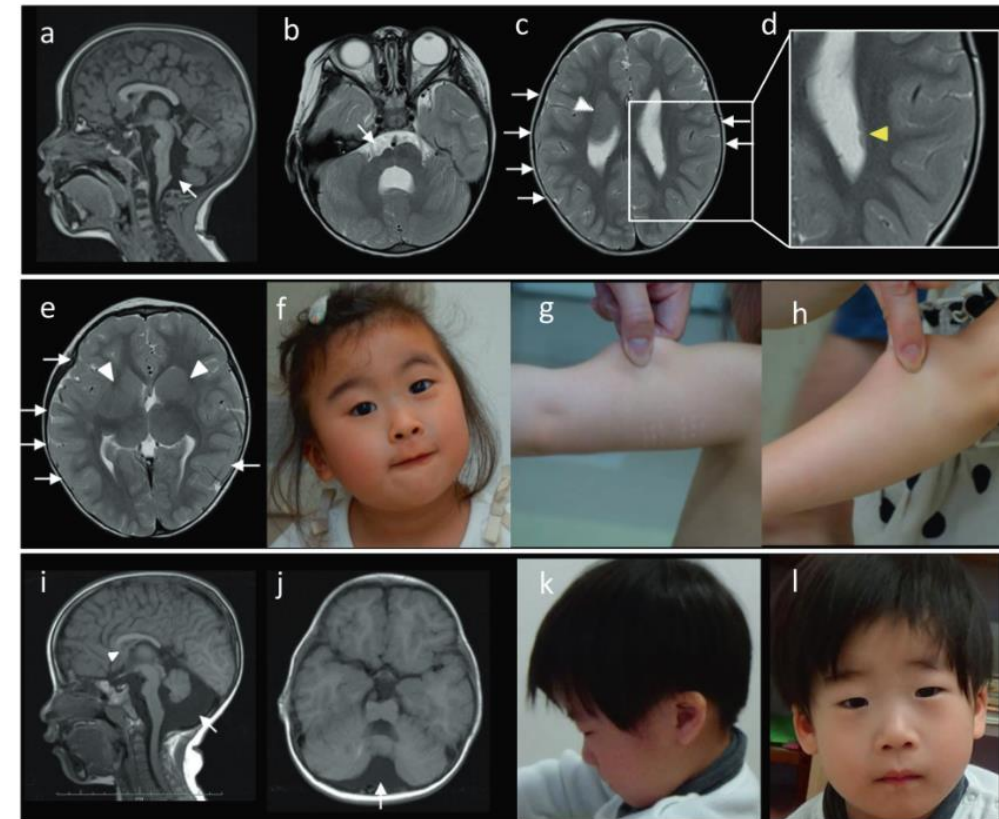


**Gène *TUBB* : variant faux sens hétérozygote  
hérité de sa mère**

NM\_001293212.1:c.421C>T, p.(Arg141Trp)

### Tableau clinique associé à *TUBB*

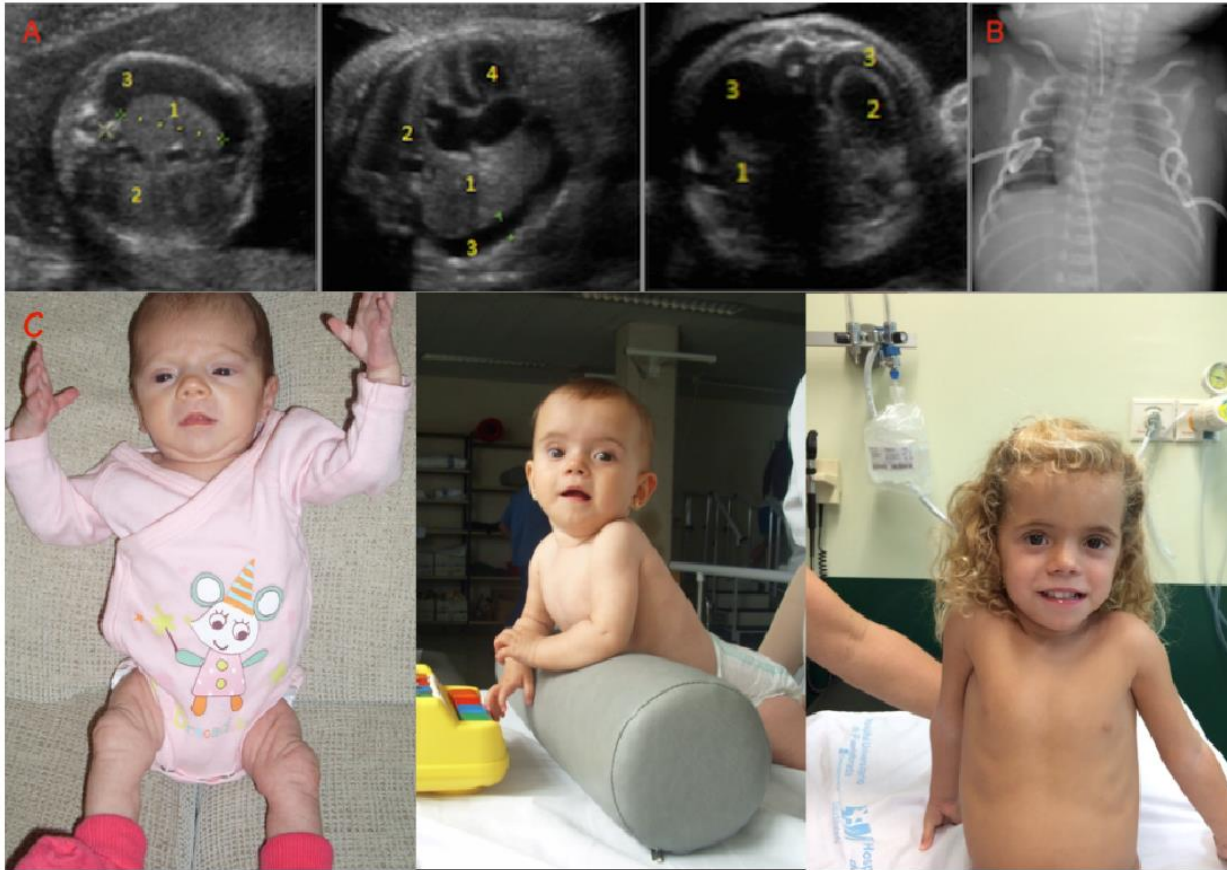
- Dysplasie corticale complexe et autres malformations cérébrales
- Syndrome de plis cutanés congénitaux
- Dysplasie corticale
- Hypoplasie du corps calleux
- Anomalies des ganglions de la base
- Hypoplasie/ Dysplasie cérébelleuse
- Microcéphalie (-2,5 à -4 DS)
- Dysplasie rétinienne
- Peau lâche
- +/- Retard de développement modéré à sévère



*Watanabe et al. 2021*

Thèse Julien Osouf

# Syndrom de Noonan



(A) Prenatal ultrasound (transverse view) at 20, 32 and 33 weeks of gestation. Note pleural effusion. 1: Right lung; 2: Left lung; 3: Pleural effusion; 4: Heart. (B) Anteroposterior chest radiography during neonatal period. Note bilateral pleural effusion, larger in the right side. (C) Frontal view of the female at 1.5 month old, 12 month old, and 4 y old, respectively.

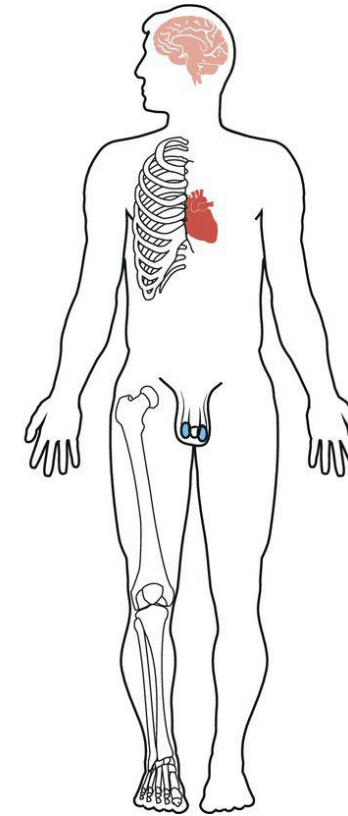
# Syndrome de Noonan



(A) Prenatal ultrasound (transverse view) at 20, 32 and 33 weeks of gestation. Note pleural effusion. 1: Right lung; 2: Left lung; 3: Pleural effusion; 4: Heart. (B) Anteroposterior chest radiography during neonatal period. Note bilateral pleural effusion, larger in the right side. (C) Frontal view of the female at 1.5 month old, 12 month old, and 4 y old, respectively.

## Features highly suggestive of NS (2 or more)

1. Dysmorphic facial features
2. Heart defect
3. Short stature
4. Chest deformity
5. First-degree relative who has NS or any of the above features
6. Developmental delay/learning issues
7. Cryptorchidism
8. Lymphatic dysplasia
9. Delayed puberty



## Other potential features

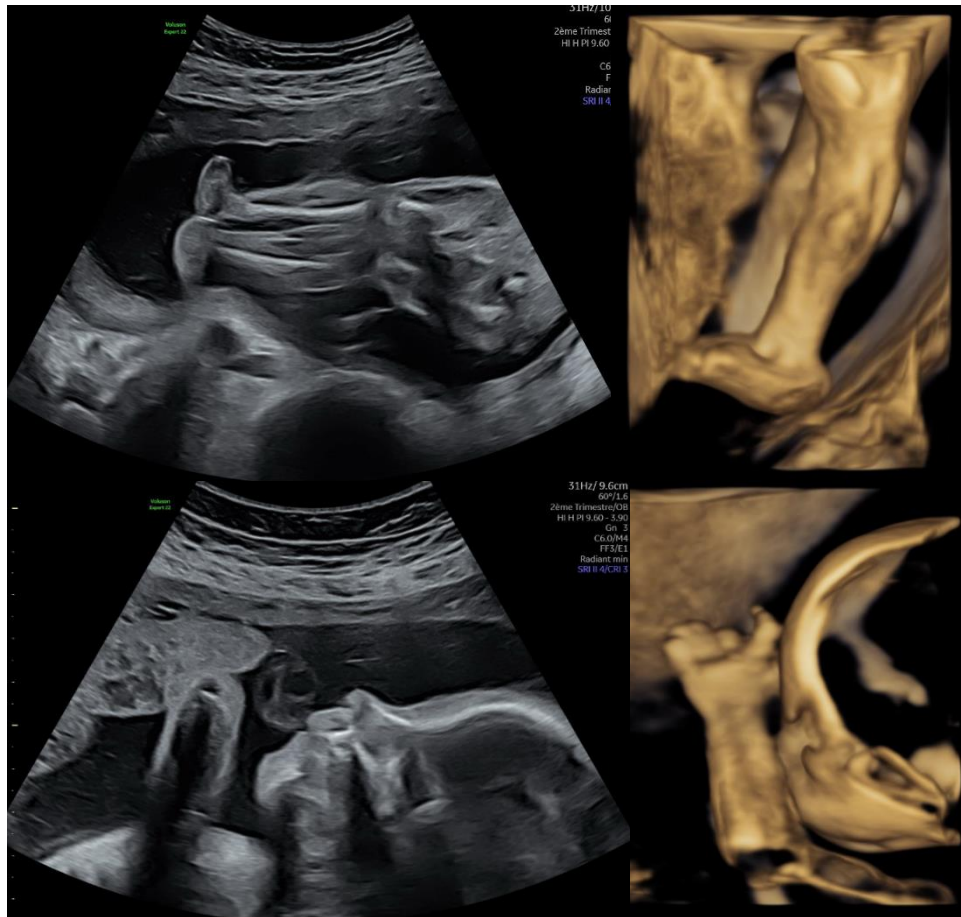
- Thick curly or sparse thin hair
- Vision/eye problems
- Dental/oral issues
- Feeding issues
- Failure to thrive
- Kidney problems
- Lymphoedema
- Bleeding/clotting problems
- Skin conditions
- Behavioural issues
- Speech disorders
- Hearing problems

# Limites et incertitudes pronostiques

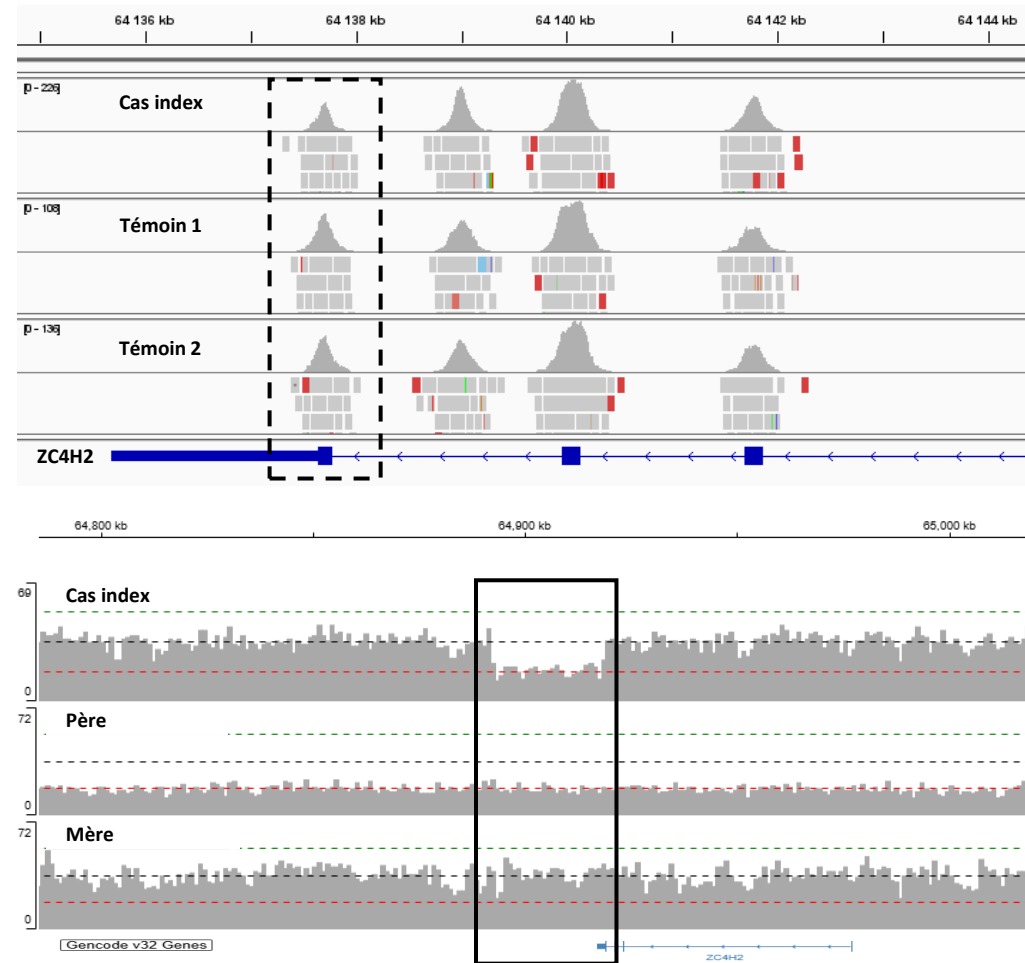
## 3. Les variants non détectés

- Délétions de petite taille
- Variations introniques
- Variants dans des gènes non séquencés
- Variants structuraux complexes
- Expansions de triplets
- Variations épigénétiques
- Mosaïcisme de bas niveau
- Variants situés dans des gènes encore non connus en pathologie humaine

# Petite délétion d'un unique exon

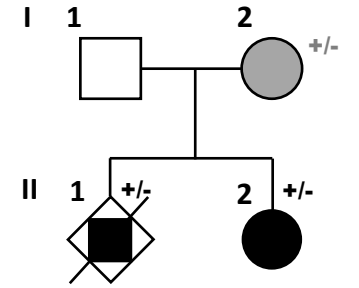
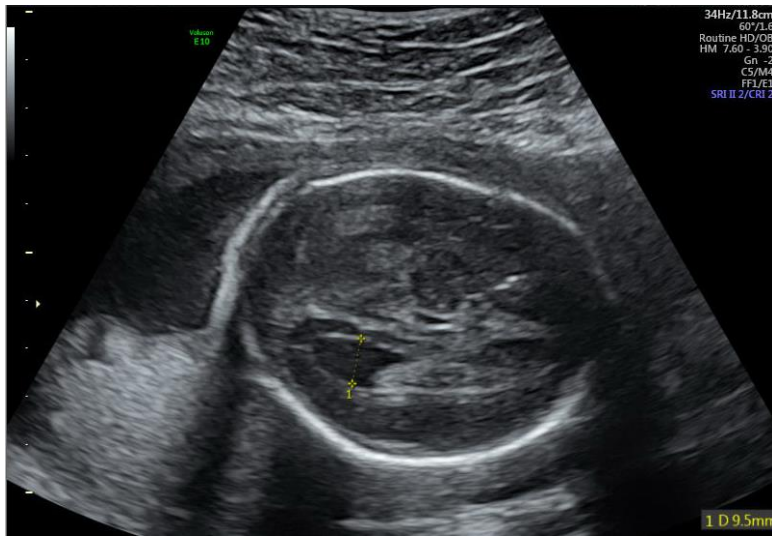


▶ Tableau d'arthrogrypose

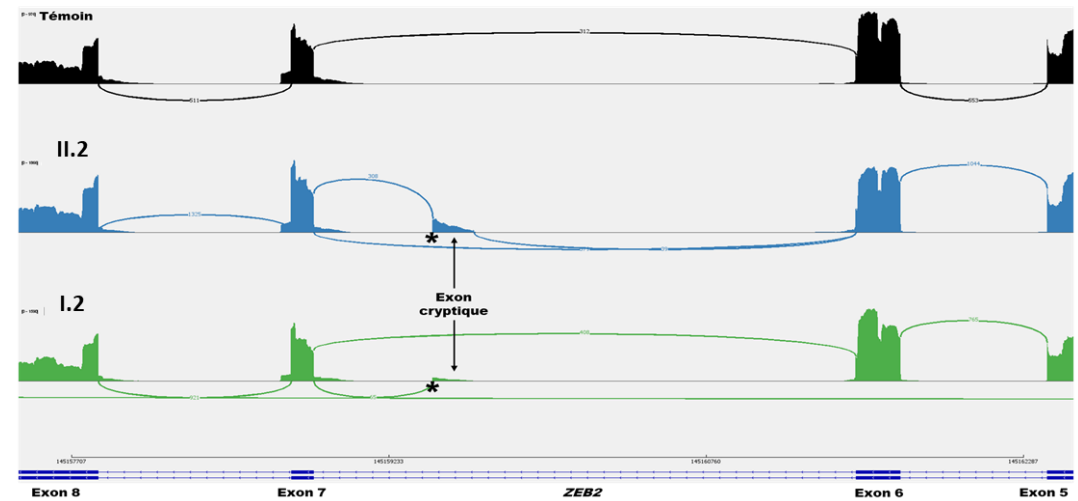


▶ Délétion 26 kb dernier exon ZC4H2

# Variations introniques profondes



- Agénésie du corps calleux avec dilatation ventriculaire
- Hydronéphrose bilatérale

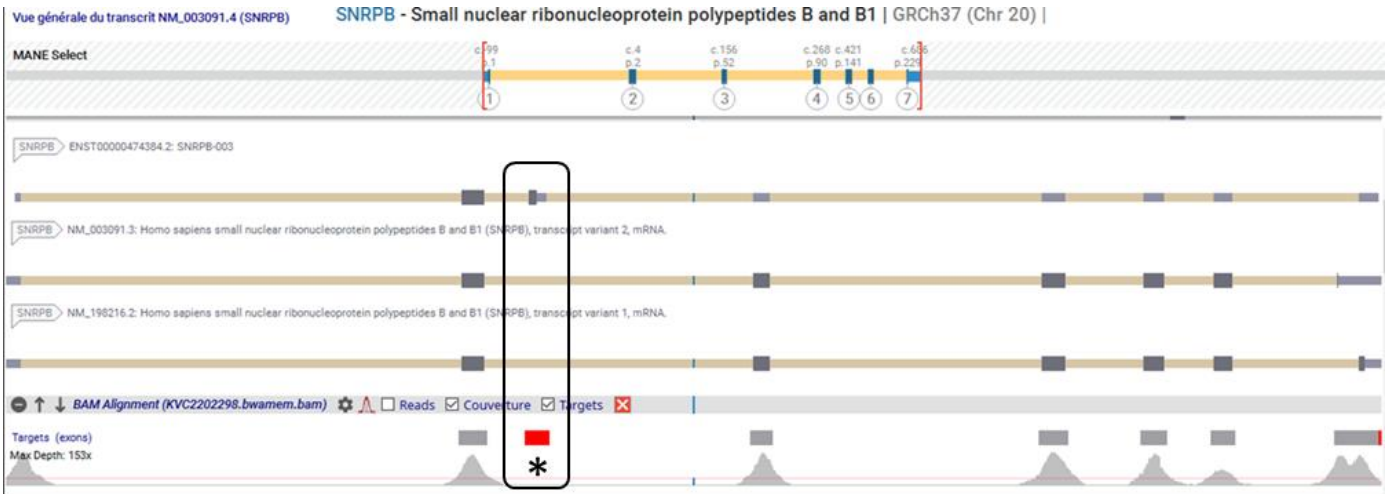


- Création d'un exon cryptique hors phase
- Syndrome de Mowat-Wilson

# Variation dans une isoforme non canonique



- Microrétrognathisme
- Thorax court avec réduction du nombre de vertèbres et de côtes
- Fracture costale
- Rein pelvien
- CIV



- Variation localisée dans un exon alternatif présent uniquement dans l'isoforme 3 du gène SNRPB servant à réguler négativement l'expression du gène car l'isoforme 3 contient un codon STOP prématuré.
- Variation identifiée → surexpression non contrôlée de cette isoforme.

# Conclusion

Outil **diagnostique** et **pronostique** incontournable dans la prise en charge des grossesses avec malformations foetales

- Amélioration de la **précision diagnostique** (passage de 4/8% à 15/30% de diagnostic)
- Amélioration de la **précision pronostique** (létalité, handicap, symptômes associés)
- Aide au **choix éclairé** des couples sur la suite de la grossesse
- Amélioration de la **prise en charge** de la grossesse (suivi échographique, prise en charge néonatale, au long cours)
- Optimisation du **conseil génétique**

En raison de ses **limites**, son utilisation nécessite

- Une indication **réfléchie** et **multidisciplinaire** (pronostic échographique défavorable, droit du couple de ne pas savoir)
- Un **conseil génétique** de qualité (résultat non concluant ≠ résultat négatif; dimension familiale)
- Une gestion appropriée de **l'incertitude** (VOUS, données incidentes)
- Une **réflexion éthique** continue

# Évolutions futures et perspectives

**Vers une médecine fœtale de précision**

**Évolutions techniques**

- Séquençage du génome entier (WGS) prénatal

# Évolutions futures et perspectives

## Vers une médecine fœtale de précision

### Évolutions techniques

- Séquençage du génome entier (WGS) prénatal

#### Mémoire DIU Médecine Fœtale Dr GOURONC

Résultats du séquençage de génome chez des fœtus/patients qui présentent des signes cliniques qui ont/auraient justifié de la réalisation d'un séquençage de l'exome en période anténatale

 **Rendement global de 29,5 %**

- Variable en fonction de l'indication (0 à 50 %)
- **4,3 %** des diagnostics exclusivement faits par le séquençage de génome
- 15,1% de VOUS

# Évolutions futures et perspectives

## Vers une médecine fœtale de précision

### Évolutions techniques

- Séquençage du génome entier (WGS) prénatal
- Réduction des délais (ultra-rapid sequencing)
- NIPT étendu à l'exome (cf DNA)
- Intelligence artificielle pour l'interprétation

### Intégration clinique

- Protocoles standardisés
- Bases de données phénotypiques prénatales enrichies
- Réseaux de diagnostic moléculaire prénatal

### Médecine fœtale interventionnelle

- Thérapies géniques in utero
- Sélection des candidats par diagnostic moléculaire

# Remerciements

**Equipes du CPDPN de Strasbourg**



**Service de génétique médicale  
Strasbourg**



**Docteur Manon CHRETIEN**

**Collaborateurs généticiens cliniciens,  
molécularistes, gynécologues, du réseau  
prénatal français**

**Laboratoire de diagnostic génétique  
Strasbourg**

**Docteur Aurélie GOURONC**



**Docteur Julien OSOUF**