



Les malformations congénitales concernent entre 2 et 5 % des grossesses et sont de pronostic très variable. L'enjeu est de pouvoir donner une information précise aux femmes et couples sur le pronostic de ces malformations, sur les possibilités de prise en charge de la grossesse et de l'enfant à naître.

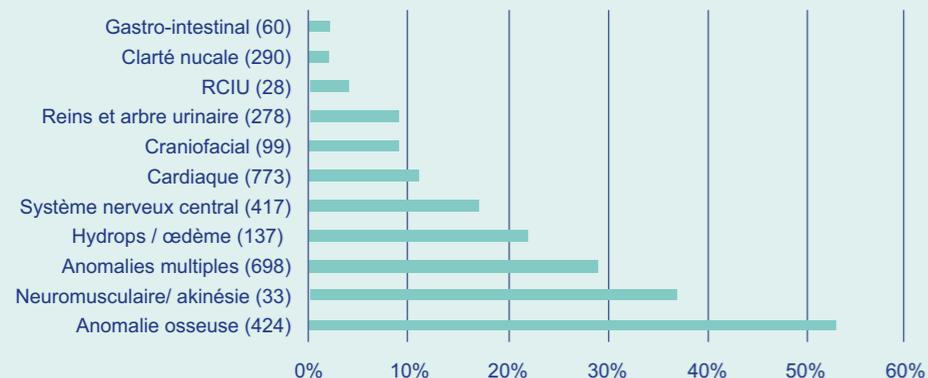
Le pronostic dépend de la sévérité de l'anomalie observée à l'échographie et de son caractère isolé ou syndromique. L'identification d'une cause génétique permet de préciser le pronostic de l'anomalie observée, de réaliser le cas échéant un conseil génétique pour ce couple et leurs familles, et dans certains cas d'envisager une interruption médicale de grossesse.

Devant la découverte d'une malformation congénitale et après exclusion des trisomies 13, 18 et 21, une analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA), avec ou sans caryotype, est proposée aux femmes et couples mais présente un rendement faible : l'ACPA a un rendement diagnostique d'environ 4-5 % pour les malformations congénitales isolées et de 8 % en cas de malformations multiples (Mastromoro *et al.* 2022).

Pour améliorer le rendement diagnostique, le séquençage d'exome est proposé en analyse prénatale devant certaines anomalies fœtales de pronostic incertain et fortement évocatrices d'anomalies géniques.

En cas d'ACPA négative, le séquençage de l'exome apporte en moyenne 20-30 % de diagnostics additionnels, avec un rendement varié en fonction de l'indication incluant le type et le nombre de malformations (Mellis *et al.*, 2022, Tran Mau-Them *et al.*, 2023).

Rendement de l'exome prénatal par entrée clinique (nb de fœtus étudiés)



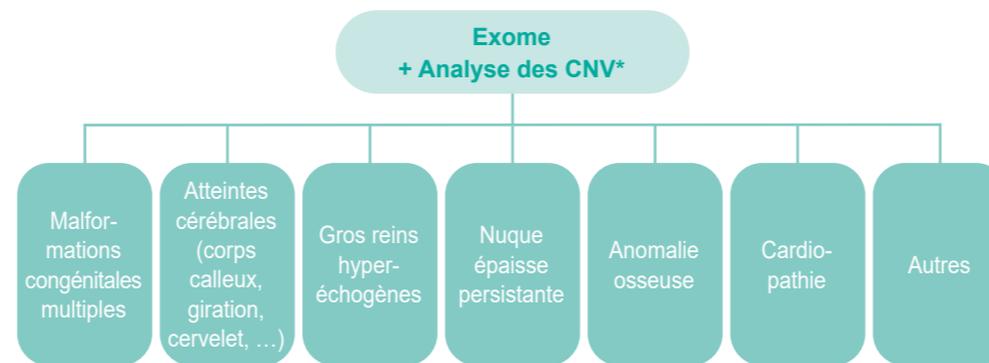
Le séquençage de l'exome en contexte prénatal

L'analyse de l'exome permet de rechercher des variations ponctuelles au niveau de la séquence codante de tous les gènes identifiés dans le génome humain ainsi que les délétions ou duplications (CNV), avec une performance comparable à celle de l'analyse par ACPA.

L'analyse par trio (fœtus, père, mère) est à privilégier. La recherche d'une contamination du tissu fœtal par le tissu maternel est systématiquement réalisée et l'identitovigilance est suivie tout le long du procédé d'analyse.

L'interprétation des résultats se fait par concertation entre le biologiste et le ou les médecins prescripteurs. En accord avec la législation, les variants de signification incertaine ne sont pas rendus. Les données incidentes, sans lien avec le phénotype fœtal, sont communiquées en fonction du souhait des prescripteurs et de l'accord préalable des patients figurant sur le consentement.

Les indications



*après exclusion des trisomies 13, 18 et 21

L'analyse peut être demandée après l'obtention du résultat de l'ACPA ou en parallèle de celle-ci et prescrite durant toute la durée de la grossesse.

La demande d'analyse doit être validée par le centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) et la prescription réalisée par un généticien en accord avec le gynécologue suivant la patiente. Une consultation d'information est nécessaire pour évaluer les antécédents familiaux, l'état de santé des parents et obtenir leurs consentements.

Le délai de rendu des résultats est de 3 semaines.

Les bénéfices cliniques



Un résultat d'exome positif est obtenu dans environ 20 à 30 % des cas.

- Il précise le pronostic favorable ou au contraire péjoratif de la ou les malformation(s) observée(s) à l'échographie
- Il aide à la prise en charge de l'enfant à sa naissance
- Il précise le risque de récurrence pour une prochaine grossesse et pour les autres membres de la famille, le cas échéant

A noter :

- Certains diagnostics peuvent toutefois rester associés à une incertitude pronostique
- Un résultat négatif ne permet pas d'exclure une maladie génétique car seuls 2 % du génome sont analysés : les régions introniques profondes, promoteur, intergéniques ne sont pas analysées de même que cet examen ne détecte pas les anomalies équilibrées (inversions, translocations ...), ou encore les amplifications dans les régions répétées du génome.



Points clés

- **Analyse exhaustive** des gènes connus en pathologie humaine (OMIM) et des gènes nouvellement identifiés
- **Prescriptions en concertation** avec un généticien et le gynécologue suivant la grossesse, après validation par un CPDPN
- **Intérêt d'une analyse d'exome en trio** en contexte prénatal
- **Revue systématique des résultats** en réunion clinico-biologique (biologiste, généticien, gynécologue, ...) avant de valider les conclusions sur la pathogénicité des variants. Les variants de signification incertaine ne sont pas rendus

Le séquençage d'exome par Eurofins Biomnis

Eurofins Biomnis propose après séquençage du matériel génétique du patient et des apparentés potentiels :

- Une mise à disposition des données brutes (fastQ, VCF, BAM et rapport qualité) via une interface sécurisée sous 2 semaines,
- L'analyse de plus d'une dizaine de milliers de variants suivant les règles de l'ACMG et de NGS diag,
- La classification des variations retenues en concertation avec le clinicien,
- L'émission d'un compte rendu de résultats détaillé sous un délai optimisé de 3 semaines.

Technique et performances

- Séquençage sur automate Illumina type Novaseq
- Analyse et interprétation des données avec la solution bio-informatique SeqOne
- ~ 98% des bases couvertes au-delà de 30X
- > 99% de sensibilité

Pourquoi Eurofins Biomnis ?

- Laboratoire de biologie médicale spécialisée
- Accréditation ISO 15189
- Autorisation à la réalisation d'examens de génétique constitutionnelle
- Biologistes agréés
- Maîtrise des techniques de séquençage en pratique diagnostique
- Accompagnement biopathologique permanent : mise en œuvre du test, interprétation, participation aux RCP, possibilité de DPN

Références

Mastromoro, Gioia et al. "Molecular Approaches in Fetal Malformations, Dynamic Anomalies and Soft Markers: Diagnostic Rates and Challenges-Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis." *Diagnostics* (Basel, Switzerland) vol. 12,3 575. 23 Feb. 2022, doi:10.3390/diagnostics12030575

Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2022;42(6):662-685. doi:10.1002/pd.6115

Kalynchuk EJ, Althouse A, Parker LS, Saller DN Jr, Rajkovic A. Prenatal whole-exome sequencing: parental attitudes. *Prenat Diagn.* 2015;35(10):1030-1036. doi:10.1002/pd.4635

Tran Mau-Them F, Delanne J, Denommé-Pichon AS, et al. Prenatal diagnosis by trio exome sequencing in fetuses with ultrasound anomalies: A powerful diagnostic tool. *Front Genet.* 2023;14:1099995. Published 2023 Mar 23. doi:10.3389/fgene.2023.1099995

Testard Q, Vanhoye X, Yauy K, et al. Exome sequencing as a first-tier test for copy number variant detection: retrospective evaluation and prospective screening in 2418 cases. *J Med Genet.* 2022;59(12):1234-1240. doi:10.1136/jmg-2022-108439

En pratique

Séquençage d'exome avec analyse des CNV en contexte prénatal	
Délai	Compte-rendu détaillé : 3 semaines
Prélèvement	Liquide amniotique frais ou cultivé, villosités choriales fraîches ou cultivées, produit de fausse couche. NB : L'analyse en trio nécessite en complément un tube de sang total EDTA pour chacun des parents
Documents requis	Bon de demande d'analyse B34 , Attestation d'information et consentement de la femme enceinte D44 , disponibles sur www.eurofins-biomnis.com > Référentiel des examens > Code analyse EXOPN
Prix	Code RIHN : N352 - Prix HN : Nous contacter

En savoir plus

Département de génétique et oncologie moléculaire
Tél : 04 72 80 25 78
E-mail : genetique.oncologie@biomnis.eurofinseu.com

Dr Bénédicte GERARD | Biologiste Médical
Tél : 04 72 80 57 43
E-mail : Benedicte.Gerard@biomnis.eurofinseu.com

Dr Sebastien MOUTTON | Médecin généticien
E-mail : Sebastien.Moutton@biomnis.eurofinseu.com



Eurofins Biomnis
17/19 avenue Tony Garnier
BP 7322 - 69357 LYON Cedex 07 - FRANCE
www.eurofins-biomnis.com



Le séquençage de l'exome en contexte prénatal

Pour un diagnostic optimisé en cas de malformations fœtales

