

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 242

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention DES de Biologie Médicale

PAR

OSOUF Julien Florent Christian
Né le 18 août 1994 à Châtenay-Malabry

Evaluation de l'apport du séquençage d'exome dans le cadre d'indications ciblées en
prénatal

Président de thèse : Monsieur le Professeur Nicolas SANANES

Directrice de thèse : Madame la Docteure Bénédicte GERARD

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 242

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention DES de Biologie Médicale

PAR

OSOUF Julien Florent Christian

Né le 18 août 1994 à Châtenay-Malabry

Evaluation de l'apport du séquençage d'exome dans le cadre d'indications ciblées en
prénatal

Président de thèse : Monsieur le Professeur Nicolas SANANES

Directrice de thèse : Madame la Docteure Bénédicte GERARD

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** : M. GENEKES Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SREJA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** : M. DEPUELLE Philippe
- **Doyens honoraires** : (1876-1903) M. DORNIER Marc
- (1903-1908) M. MANTZ Jean Marie
- (1908-1914) M. VINCENDON Guy
- (1914-2011) M. GERLHOFER Pierre
- (2011-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. STESSMANN Geoffrey



**HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général : M. GILLY Michail

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MINOEL Jean Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2022)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

SAHRAM Séverine Génétique Moléculaire (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique Clinique (01.10.2014 au 31.09.2018)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PU224	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers au Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe M001	NRF CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	31.02 Chirurgie orthopédique et traumatologie
	AULAZOS Christ M181	NRF CS	- Pôle de Gynécologie Obstétricale - Service de Gynécologie Obstétricale / HP	34.02 Gynécologie Obstétricale - gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétricale
	ANDRES Emmanuel M002	RFP CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie, Diabétologie (MNHU) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques HC	55.01 Option : médecine interne
	ATHEM Mathieu M003	NRF NCS	- Pôle Yess et Ceu-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	Mme ANTAL Maria Cristina M003 / M029	NRF CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre - Institut d'Histologie - Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option histologie)
	AYRAUD Laurent M186	NRF NCS	- Pôle MNHU - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	31.01 Rhumatologie
	SACHLIER Philippe M004	RFP CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.03 Chirurgie générale
	SAHRAM Séverine M005	NRF CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'immunologie et d'immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
	SAJERY Thomas M007	NRF CS	- Pôle Hépatologie et l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies hépatiques et hépatobiliaires / HP	52.01 Gastro-entérologie - hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FILLER Myriam M007 / M070	NRF NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	43.01 Biologie cellulaire (option biologie)
	BEAUBIEUX Remy M008	NRF CS	- Pôle d'Urgence - GME - Adultes transfusées - Unité de Neurocritique interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option chirurgie)
	BECMEUR François M009	NRF NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	34.02 Chirurgie infantile
	BEVIN Fabrice M010	NRF CS	- Pôle de Psychiatrie, Soins mentaux et Addictologie - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.02 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
	BERTSCHY Gilles M011	RFP CS	- Pôle de Psychiatrie et de soins mentaux - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.02 Psychiatrie d'adultes
	BERRY Guillaume M012	NRF NCS	- Pôle d'Urgence - Service d'Urgence II - Neurologie-imagerie adulte/soins-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option chirurgie)
	BLAULT Pascal M014	RFP CS	- Pôle d'Urgence / Réanimation médicale / CMP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	49.02 Réanimation - Médecine d'Urgence Option : médecine d'urgence
	BLANC Fabrice M023	NRF NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Rotonde	55.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
	BODR Frédéric M187	NRF NCS	- Pôle de Chirurgie Médicale faciale, maxillo-faciale et Dentaire - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	31.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Biologie
	BONSEVANS Laurent M006 / M015	NRF NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I - Hôpital de Hautepierre	34.01 Pédiatrie
	BONNET François M017	NRF CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie Traumatologie du Membre inférieur / HP	31.02 Chirurgie orthopédique et traumatologie
	BOLGERER Tristan M018	NRF NCS	- Pôle de Spécialités médicales Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
	BOLLEIN Fabrice M022	NRF CS	- Pôle Yess et Ceu - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Gisèle M022	NRF NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.03 Chirurgie générale
	BRUNOT-ROGER Catherine M022	NRF CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Médico-faciale / HP	31.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
	Mme CALLARD-CHAMIN Sophie M021	NRF NCS	- Pôle de Spécialités médicales Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie Dialyse et Transplantation - NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CRP	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CARTELAN Vincent 1937	NFPa NCS	- Pôle Urgences - Réanimation - Médecine - Centre Hospitalier - Service de Réanimation médicale / Hôpital Pasteur	4302 Réanimation
CHAGOT Marc 1942	MTM CS	- Pôle d'Accueil médecine interne - médecine Cardio-vasculaire - Serv. de Cardiologie vasculaire et de cardiopneumologie - HMC	5101 Chirurgie vasculaire (médecine vasculaire) Option: cardiologie vasculaire
CHARLES Yann P. (père) 1931 - 1972	NFPa NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du coude / Chirurgie B / H3	5102 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOT Anne 1944	NFPa NCS	- Pôle de Pathologie Infectieuse - Service de Psychiatrie et d'Expérimentation animale / HMC	4102 Psychiatrie (option Biologie)
Mme CHARPOT Anne 1922	NFPa NCS	- Pôle Tota et Co. - GERT - Serv. d'Onco-gynécologie et de Chirurgie Gynéco-fœtale / HF	6201 Gynécologie oncologie
Mme CHAMARD-REU Marie-Françoise 1941	NFPa CS	- Pôle de Pathologie - Service de Pathologie - Cytologie et Histologie	4103 Anatomie et cytologie pathologiques (option Biologie)
CLAVERT P. Roger 1941	NFPa CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie - Traumatologie du Membre supérieur / H3	4301 Anatomie et cyto-histologie pathologiques médecine humaine
COLEMAN Claude 1932	MTM NCS	- Pôle d'Anesthésie - Réanimation et d'Expérimentation animale - HMC-GM-IF - Service d'Anesthésie et de Réanimation - Chirurgie / HMC	4101 Anesthésiologie-Réanimation Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type 1/2/3/4)
COLLONGUES Hélène 1913 - 1978	NFPa NCS	- Pôle Tota et Co. - GERT - Service d'Investigation Génétique / HMC et HF	4101 Anatomie
CHIFFRE Bernard 1944	NFPa CS	- Pôle de Pathologie - Immunologie et Dermatosologie - Service de Dermatologie / Centre GEM	5103 Dermatogénéraliste
de ELAY de OMBREUX Maurice 1911	RPO CS	- Pôle de Pathologie Infectieuse - Service de Parasitologie - Hôpital Pasteur - GM	5101 Parasitologie
de FRETIGNY André 1922	NFPa CS	- Pôle Tota et Co. - GERT - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXG / Hôpital Pasteur	4101 Anatomie
DEBRY Gabriel 1942	RPO CS	- Pôle Tota et Co. - GERT - Serv. d'Onco-gynécologie et de Chimie analytique / HF	5101 Gynécologie
DETHILLE Philippe 1945	MTM NCS	- Pôle de Chimie et de Biologie - Service de Biologie Chimique - Hôpital Pasteur - Pôle de Biologie	5403 Chimie organique (option Chimie organique) Médecine humaine (option pharmacologie et biologie)
Mme DOLLFUS WALTER Hélène 1921	NFPa CS	- Service de Génétique Médicale / Hôpital Pasteur	4104 Génétique (option Chimie)
DUINSIEF Mathieu 1944	NFPa NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie - Traumatologie du membre inférieur - HF	5102 Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme ENTENFLE Hélène 1929	NFPa NCS	- Pôle médecine légale du Patrimoine - Service de Pathologie - Hôpital Pasteur	5401 Pathologie
Mme FACKA Sophie 1931	NFPa CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - HMC-GM et Centre d'Expérimentation	5102 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAF-KREVER Sandra 1932	NFPa CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie / HMC-GM et Faculté	4301 Bactériologie, Virologie, Mycologie Hospitalière Option: Bactériologie, Virologie clinique
FANTINI Jacques 1929	MTM NCS	- Pôle de Pathologie Infectieuse, Parasitologie et de l'Appareil locomoteur - Serv. de cardiologie générale, néphrologie et endocrinologie et Transplantation / H3	5102 Cardiologie générale
FELICZ Marie-Françoise 1922	NFPa NCS	- Pôle de Pathologie Infectieuse - Service de Chirurgie Thoracique / Hôpital Pasteur GM	5103 Chirurgie thoracique et de la vessie
FOPPELIER Jean-Michel 1934	NFPa NCS	- Pôle d'Immunologie - Service d'immunologie / HMC-GM	4101 Immunologie - médecine Option: Immunologie
GALLIX Béatrice 1933	NCS	- HPU - Institut Pasteur - Université - Hôpital GM	4302 Parasitologie, mycologie et maladies
GANGREMBE 1934	RPA CS	- Pôle d'Immunologie - Service d'Immunologie - Anatomie humaine / Hôpital Pasteur GM	4102 Parasitologie, mycologie et maladies (option Chimie)
GARNON Luc 1921	NFPa NCS	- Pôle d'Immunologie - Service d'Immunologie - Anatomie humaine / Hôpital Pasteur GM	4302 Parasitologie, mycologie et maladies option Chimie
GAUTHIER David 1942	MTM NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Cytologie (HMC) - Service d'Onco-gynécologie - Hôpital Pasteur - GM	5102 Gynécologie
GELY Bernard 1921	NFPa CS	- Pôle de Pathologie Infectieuse - Service de Parasitologie et d'Expérimentation animale / HMC	4102 Psychiatrie (option Biologie)
LEON Catherine 1941	MTM NCS	- Pôle d'Accueil médecine interne - médecine Cardio-vasculaire - Serv. de Cardiologie vasculaire et de cardiopneumologie - HMC	5101 Chirurgie vasculaire (médecine vasculaire) Option: cardiologie vasculaire
BOQUEL Philippe 1922	NFPa CS	- Pôle médecine orthopédique du Pied plat - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Pasteur GM	5102 Chirurgie orthopédique
GOCHOT Bernard 1944	NFPa CS	- Pôle de Médecine Interne - Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie - Gastrologie (HMC-GM) - Service de Médecine Interne - Hôpital Pasteur - H3	5101 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie 1927	NFPa CS	- Pôle de Santé publique et santé communautaire - Service de Parasitologie - HMC et Médecine de Travail / H3	4302 Médecine d'urgence - médecine Travail
GOULLET Claude 1933	NFPa CS	- Pôle de Médecine Interne - Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie - Gastrologie (HMC-GM) - Service de Rhumatologie - Hôpital Pasteur	5101 Rhumatologie
HANNEDOUHS Thierry 1927	NFPa CS	- Pôle de Santé publique et santé communautaire - Service de Parasitologie - HMC et Médecine de Travail / H3	5102 Médecine d'urgence - médecine Travail
LANCQVIER Marie 1932	RPA NCS	- Pôle de Santé publique et santé communautaire - Service des Maladies infectieuses et tropicales / HMC	4103 Option: Maladies infectieuses
Mme HELVE-LÉON 1914 - 1989	NFPa NCS	- Pôle Urgences - Réanimation - Médecine - Centre Hospitalier - Service de Réanimation Médicale / Hôpital Pasteur GM	4302 Médecine d'urgence - médecine Travail
HERVÉ Vincent 1925	NFPa NCS	- Pôle Tota et Co. - GERT - Service de Génétique / Hôpital Pasteur	4101 Anatomie
IMPERIALE RALPH 1911	NFPa NCS	- Pôle d'Immunologie - Service de Médecine Auto-immune / HMC, Médecine / HMC-GM	4301 Biologie humaine et maladies humaines
JEFFREY JOHN HENRI 1921	RPA CS	- Pôle de Santé publique et santé communautaire - Hôpital Pasteur - Université - Génétique	4103 Médecine Physique et Réadaptation
JALLARD Béatrice 1927	NFPa CS	- Pôle de Biologie - Institut Pasteur - Université - HMC-GM et Faculté	4301 Option: Bactériologie / Virologie (Biologie)
Mme JANCIGLIU Nadine 1934	MTM CS	- Pôle de Médecine Interne - Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie - Gastrologie (HMC-GM) - Service d'immunologie - Gastrologie / HMC - H3	5101 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESSEL MORÉL Laurence 1921	NFPa NCS	- Pôle d'Accueil médecine interne - médecine Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie - Hôpital Pasteur GM	5102 Cardiologie
KATTEFFACH Georges 1921	MTM CS	- Pôle de Pathologie - Service de Médecine Interne - Gastrologie / Hôpital Pasteur - Service d'Endocrinologie - Gastrologie / Hôpital Pasteur	5101 Option: gastroentérologie et médecine de l'adulte

NOM et Prénom	CS	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme REYNAUD Laurence R054	AFPM VCS	- Pôle de Médecine interne / Hôtel-Dieu, Hôpital Civil - Établissement : Hôpital Civil / HECHE - Service de Cardiologie, Médecine, Nutrition et Allergologie / HECHE	34.04 - Médecine interne (médecine vasculaire)
EPSON FRI Roxane R041	AFPM MCI	- Pôle de Pathologie oncologique - Service de Pneumologie / Hôtel-Dieu, Hôpital Civil	31.0 - Pneumologie
RENDE Michel R027	AFPM VCS	- Pôle d'urologie médicale / Hôpital Cardia vasculaire - Service de Cardiologie Cardia vasculaire / Hôtel-Hôpital Civil	31.05 - Cardiologie (médecine vasculaire)
Mme CHALANCAZ Antoinette R057	AFPM CS	- Pôle de Spécies animales - Médecine (AFM) - Service de Médecine interne et d'immunologie / Hôtel-Hôpital Civil	4.00 - Médecine (spécies animales)
KRUMHOLTZ Sophie R024 - R015	AFPM CS	- Pôle d'urologie - Service d'urologie / Hôtel-Hôpital Civil	40.05 - Radiologie (médecine vasculaire)
KUHN Pierre R029	AFPM CS	- Pôle d'urologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Néphrologie / Hôtel-Hôpital Civil	34.01 - Radiologie
LEUZZI Jean-Michel R040	AFPM MCI	- Pôle de Cardiologie - Service d'urologie / Hôtel-Hôpital Civil	4.06 - Option : Cardiologie (urologie)
Mme LIU RENEE Laurence R023	AFPM CS	- Pôle de Psychiatrie / Centre mental et hôpital civil - Service de Psychiatrie / Hôtel-Hôpital Civil	48.05 - Psychiatrie (Psychiatrie / Addictologie / Option : Addictologie)
LANEHEAU R052	AFPM VCS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	32.04 - Cardiologie
LAURET Vincent R053	AFPM CS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	31.0 - Radiologie
Mme LEVY Anne R020 - R017	AFPM VCS	- Pôle d'urologie médicale / Hôpital Cardia vasculaire - Service de Cardiologie Cardia vasculaire / Hôtel-Hôpital Civil	31.04 - Option : Cardiologie (vasculaire)
LE BRON Jean-Marie R051	AFPM MCI	- Pôle d'urologie - Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	40.01 - Anesthésie
LEGRAND Marie-Christine R04	AFPM CS	- Pôle de Pathologie - Laboratoire de Chimie analytique / Hôtel-Hôpital Civil / HECHE - Laboratoire de Chimie analytique / Hôtel-Hôpital Civil / HECHE	37.00 - Sciences Technologiques de l'Université
L'ESPIER Jean R022	AFPM VCS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	30.00 - Cardiologie (médecine vasculaire)
L'YVREUX Philippe R044	AFPM VCS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	30.00 - Cardiologie (médecine vasculaire)
MAILLU Sylvie R021	AFPM MCI	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	37.01 - Cardiologie - Radiologie Option : Cardiologie
MARX Manuel R050	AFPM VCS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	34.05 - Biologie et médecine du développement (médecine reproductive)
MARTEL Thierry R048	AFPM MCI	- Pôle de Spécies animales - Médecine (AFM) - Service de Médecine interne et d'immunologie / Hôtel-Hôpital Civil	4.00 - Médecine (spécies animales)
Mme MASCOUX Marie R013	AFPM VCS	- Pôle de Pathologie - Service de Pathologie / Hôtel-Hôpital Civil	31.0 - Pneumologie - Radiologie
Mme MATHIEU Claudie R025	AFPM CS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	34.03 - Gynécologie-Obstétrique - Gynécologie (Médecine)
MATHIEU Laurent R012	AFPM CS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Laboratoire de Chimie analytique / Hôtel-Hôpital Civil	4.01 - Radiologie - Imagerie Option : Radiologie (Imagerie)
MAZZUCCELLI Jean-Philippe R026	AFPM CS	- Pôle d'urologie médicale / Hôpital Cardia vasculaire - Service de Cardiologie Cardia vasculaire / Hôtel-Hôpital Civil	31.04 - Cardiologie (médecine vasculaire)
MERARD Denis R055	AFPM VCS	- Pôle de Pathologie - Laboratoire de Pathologie / Hôtel-Hôpital Civil	45.04 - Radiologie - Imagerie Option : Radiologie
METTEL Philippe R014	AFPM CS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	40.0 - Option : Anesthésie (Anesthésie / Anesthésie / Option : Anesthésie)
MEYER Marie R011 - R038	AFPM VCS	- Pôle de Psychiatrie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Psychiatrie / Hôtel-Hôpital Civil	44.05 - Psychiatrie (Psychiatrie)
MEYER Nicolas R010	AFPM MCI	- Pôle de Spécies animales - Médecine (AFM) - Laboratoire de Chimie analytique / Hôtel-Hôpital Civil - Laboratoire de Chimie analytique / Hôtel-Hôpital Civil	40.04 - Biologie (Biologie / Médecine / Médecine / Option : Médecine / Option : Médecine)
MERIAN Fabrice R016	AFPM CS	- Pôle d'urologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	48.05 - Radiologie
MONASSIER Laurent R018	AFPM CS	- Pôle de Pharmacie / Hôtel-Hôpital Civil - Laboratoire de Pharmacie / Hôtel-Hôpital Civil	48.05 - Option : Pharmacie (Pharmacie)
MORILLON R019	AFPM MCI	- Pôle d'urologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	31.02 - Cardiologie
MULLER Pierre R028	AFPM CS	- Pôle de Spécies animales - Médecine (AFM) - Service de Médecine interne et d'immunologie / Hôtel-Hôpital Civil	39.00 - Agronomie
MUTTER Emile R011	AFPM VCS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	32.05 - Cardiologie
NAVARDY Jean-Luc R015	AFPM CS	- Pôle d'urologie - Service de Néphrologie / Hôtel-Hôpital Civil	43.0 - Radiologie (médecine vasculaire)
NCEL Georges R014	AFPM VCS	- Pôle d'urologie - Service de Néphrologie / Hôtel-Hôpital Civil	47.01 - Oncologie - Radiologie Option : Radiologie (Oncologie)
NEILL Paul R011 - R010	AFPM VCS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	40.01 - Anesthésie (Anesthésie / Anesthésie / Option : Anesthésie)
OLAMA Nicolas R011	AFPM MCI	- Pôle de Pathologie - Service de Pathologie / Hôtel-Hôpital Civil	40.05 - Radiologie (médecine vasculaire)
OLIVIER Pierre R010	AFPM CS	- Pôle d'urologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	31.05 - Cardiologie
Mme OLLIVIER Anne R019	AFPM VCS	- Pôle de Spécies animales - Médecine (AFM) - Service de Médecine interne et d'immunologie / Hôtel-Hôpital Civil	31.00 - Médecine (spécies animales)
Mme PAULARD Catherine R024	AFPM CS	- Pôle de Psychiatrie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Psychiatrie / Hôtel-Hôpital Civil	31.0 - Radiologie
PELLEGRIN Thierry R022	AFPM VCS	- Pôle de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil - Service de Cardiologie / Hôtel-Hôpital Civil	48.05 - Radiologie - Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgence

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut - Localisation	Sub-section du Conseil National des Universités
Mme FERRETTA Marina M17	NRP5 NCS	- Pôle Médecine générale - Hôpital GM - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive - Hôpital Hôtel Dieu	65 01 - Oncologie digestive
FEERBAUX Patrick M17	NRP5 GS	- Pôle des Pathologies Digestives - Hôpital Hôtel Dieu - Département - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive - Hôpital Hôtel Dieu	65 02 - Chirurgie digestive
FELTH Henry M17	CS	- CLARE - Département de médecine oncologique	47 02 - Cancérologie - Radiothérapie Oncologie Gynécologique Clinique
FENOT Sylvie M12	NRP5 NCS	- CLARE - Département de médecine oncologique	47 03 - Cancérologie - Radiothérapie Oncologie Gynécologique Clinique
FOTTECHER Julien M17	NRP5 CS	- Pôle d'Anesthésie - Réanimation chirurgicales / SAMU SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale-Hospitalier	48 01 - Anesthésiologie-réanimation; Médecine d'urgence-chirurgicales
FROJMAN Alain M17	NRP5 NCS	- Pôle Médecine interne, Parasitologie, Nutrition - Laboratoire, Diabétologie - Hôpital GM - Service de Médecine interne - Hôpital Hôtel Dieu	44 04 - Interne
FROST François M17	NRP5 CS	- Pôle TMS - Hôpital GM - Service de Rhumatologie - Laboratoire de biologie	48 07 - Rhumatologie
FUBAIL Jean Sébastien M17	NRP5 CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale - Contribution d'urgence médico - juridique et d'expertise des Traumatologie - Hôpital Hôtel Dieu - Section de Médecine Légale - Expertise de Médecine	46 03 - Médecine Légale et Médico - juridique
FEINLO Jean Marie M12	NRP5 NCS	- Pôle des Pathologies Digestives - Hôpital Hôtel Dieu - Département - Service d'Angiologie Gastro Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle HP	62 01 - Opécul. Gastroentérologie
FIBICCI Franck M17	NRP5 NCS	- Pôle de Biologie - Département Biologie du Développement et Cellules Souches - CLARE	44 01 - Biologie cellulaire moléculaire
FIXE Dany M17	NRP5 CS	- Pôle des Pathologies digestives - Hôpital Hôtel Dieu - Département - Service de Gastrologie générale et digestive - HP	51 02 - Gastroentérologie
FOUAIN René M17 / M12	NRP5 NCS	- Pôle des Pathologies digestives - Hôpital Hôtel Dieu - Département - Service de Chirurgie générale et digestive - HP	62 07 - Chirurgie générale
Mme FOSSEGNOL BERNARD Sylvie M17	NRP5 NCS	- Pôle des Pathologies Digestives - Hôpital Hôtel Dieu - Service de Pathologie Hépatobiliaire et Hépatologie	64 01 - Hépatologie
FALIA Michel M12	NRP5 NCS	- Pôle des Pathologies digestives - Hôpital Hôtel Dieu - Service de Cardiologie - Hôpital Hôtel Dieu	51 04 - Cardiologie
Mme FRY Catherine M17	NRP5 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie à l'usage externe - Hôpital Hôtel Dieu - HEC	41 01 - Radiologie - Imagerie médicale et optimisation
GARNIER Nicolas M12	NRP5 NCS	- Pôle de Gynécologie Obstétricale - Service de Gynécologie Obstétricale - HP	64 03 - Gynécologie Obstétricale - gynécologie médicale Opécul. - Gynécologie Obstétricale
SAUER André M12	NRP5 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie - Hôpital Hôtel Dieu	65 02 - Ophtalmologie
SARREAU Bruno M17	NRP5 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Service d'urologie - Service de Néphrologie - Hôpital Hôtel Dieu - Service de Biologie - Ophtalmologie - Pathologie Infectieuse / HEC	46 04 - Néphrologie, néphrologie médicale et transplantation de greffe rénales Laboratoire de biologie
SARREAU Christel M17	NRP5 CS	- Pôle d'Imagerie - Morphologie et Dermato-dermatologie - Service de Chirurgie Dermatologique - Hôpital Hôtel Dieu	62 04 - Dermatologie
Mme SCHATE Claude M17	NRP5 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie - Hôpital Hôtel Dieu	65 03 - Ophtalmologie
Mme SCHLUTH BOUARD Sylvie M12	NRP5 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie - Cellules et Tissus - Hôpital Hôtel Dieu	47 04 - Cellules et Tissus biologiques
SCHNEIDER Franck M17	NRP5 CS	- Pôle d'Imagerie - Radiologie médicale / Ophtalmologie - Service de Radiologie médicale - Laboratoire de biologie	41 02 - Radiologie
Mme SCHROEDER Corinne M17	NRP5 CS	- Pôle de Psychiatrie et de soins mentaux - Service de Psychiatrie - Hôpital Hôtel Dieu - Ados / HEC	48 01 - Psychiatrie / Ados
SCHLITZ Philippe M12	NRP5 NCS	- Pôle TMS et CS - OST - Service d'Orthopédie - Imagerie et de Chirurgie orthopédique - HP	65 01 - Orthopédie
SEIFERT Laurence M17	NRP5 CS	- Pôle des Pathologies digestives - Hôpital Hôtel Dieu - Département - Service d'Hépatologie - Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle HP	62 01 - Gastroentérologie - Hépatologie / Assistance Nutritionnelle Opécul. - Hépatologie
SEIF Abeer M17	NRP5 NCS	- Pôle Médecine interne, Parasitologie, Nutrition - Parasitologie, Diabétologie - Hôpital Hôtel Dieu - Service de Rhumatologie - Laboratoire Biologie	51 01 - Rhumatologie
STEPHAN Dominique M17	NRP5 CS	- Pôle d'urologie médicale - Clinique Gynécologie vasculaire - Service des Maladies vasculaires - Hôpital Hôtel Dieu - HEC	61 04 - Opécul. - Médecine vasculaire
THAVEAU Florian M12	NRP5 NCS	- Pôle d'urologie médicale - Clinique Gynécologie vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation - Hôpital Hôtel Dieu - HEC	61 04 - Opécul. - Chirurgie vasculaire
Mme THIBAUDANT Corinne M17	NRP5 CS	- Pôle TMS et CS - OST - Service de Rhumatologie - Laboratoire de biologie	48 01 - Rhumatologie
VELTEN Franck M12	NRP5 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie à l'usage externe - Hôpital Hôtel Dieu - HEC	41 01 - Radiologie - Imagerie médicale et optimisation
VELTEN Michel M12	NRP5 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au Travail - Département de Santé Publique - Sécurité - Epidémiologie et - Ecologie de la Santé / Hôpital Hôtel Dieu - Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé publique - HEC / HEC	46 01 - Ecologie de la Santé / Sécurité et la prévention des risques biologiques
VETTER Denis M17	NRP5 NCS	- Pôle de Médecine interne, Parasitologie, Nutrition - Endocrinologie, Diabétologie - Hôpital Hôtel Dieu - Service de Médecine interne, Diabète et Médecine - Néphrologie - HEC	62 01 - Opécul. Gastroentérologie
VIALETTI Franck M17	NRP5 CS	- Pôle des Pathologies digestives - Hôpital Hôtel Dieu - Service de Pathologie Hépatobiliaire et Hépatologie - Psychiatrie - Hôpital Hôtel Dieu	48 03 - Psychiatrie médicale
VINCELLI Stéphane M17	NRP5 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Physiologie et de Pharmacologie moléculaire - Hôpital Hôtel Dieu	47 01 - Biologie et médecine de développement et de régénération cellulaire et tissulaire
VOCRI Thomas M12	NRP5 CS	- Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et de soins de longue durée - Hôpital Hôtel Dieu - HEC	61 01 - Opécul. - Gériatrie et Médecine du Vieil Homme
WEBER Jean Christophe Pierre M12	NRP5 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne - Hôpital Hôtel Dieu	64 01 - Opécul. - Médecine interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Ph Léo P32P	NRR5 N03	- PC et des Pathologies digestives, hépatocytaires et de la Fonction héfo - Service de Chirurgie Générale et de Transplantation multi-organes - HP - Département des services de greffe hépatique et transplantation des HLI	38.03 - CHU de Québec
Mou WOLF Ph Valérie P300	NRR5 CS	- FN et Taux et Cyt - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Québec	40.01 - Américain

(C) : Titulaire CS - HP - Hôpital de Québec - MRE - 511, rue Ste-Famille - 114 - Québec - voir table pour coordonnées

* : CS : (CS) de l'Université NRC (pour CS) ou service Institution (CSC) / CS : (CS) de services particuliers CS : (CS) de services particuliers (CS)

CS : (CS) de la fonction de

(N) : (N) HP (Hôpital de Québec) / (N) HP (Hôpital de Québec) / (N) HP

CS : (CS) de l'Université (pour les services hospitaliers) ou service institution (CS) / (CS) de l'Université (pour les services institutionnels)

(1) En service à un service (jusqu'à 31.08.2018)

(2) (1) Consultant hospitalier (pour les services hospitaliers) - jusqu'à 31.08.2017

(3) En service à un service (jusqu'à 31.08.2018) (4) Consultant hospitalier (pour les services hospitaliers) - jusqu'à 31.08.2017

(5) En service à un service (jusqu'à 31.08.2017) (6) Consultant hospitalier (pour les services hospitaliers) - jusqu'à 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CAVALIER Lucien	NRR5 L26	- Unité Eprouvette et des tests - Mécatronique / INET - Bureau de la Sécurité - HP	40.01 - Américain (partiel)
HARBERSZOF Raoul	CS	- PC et Hématologie - Service de Gastro-Entérologie - HP	38.01 - Gastro-Entérologie
MYAZAKI Taro		- PC et Biologie - Laboratoire d'Intelligence Biologique / MO	
CAVALIER Luc	CS	- Unité HP (C) - Centre de Recherche en Infection et en Chimie HP	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MCU-PH			
Mme A. ABOU-AMR	CS*	Services Hospitaliers du Institut / Localisation - Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie Interventionnelle et Oncologie Médicale / GANE	4.01. Hépatologie et médecine nucléaire
Mme ANTON Delfina		- Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie / GANE	4.02. Oncologie et Radiothérapie
Mme AVRIER Isabelle		- Pôle de Chimie - Unité de Pharmacologie et Toxicologie - Faculté de Médecine	4.03. Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie, Drogues, pharmacologie vétérinaire
Mme BIANCALANA Valérie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	4.04. Génétique humaine
Mlle BLOUET Corinne		- Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie Interventionnelle et Oncologie Médicale / GANE	4.01. Hépatologie et médecine nucléaire (gastrohépatologie)
Mme BOUSKES Olivier		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire / HP	4.01. Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRUNETTE Marie		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Fisiologie et de Médecine Moléculaire-PTM/HUS - Institut de Physiologie / Faculté de Médecine	4.02. Fisiologie et médecine (gastrohépatologie)
Mme BURD Carole		- Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie Interventionnelle et Oncologie Médicale / GANE	4.01. Hépatologie et médecine nucléaire
Mlle CAILLON Odile		- Pôle de Pathologie - Laboratoire d'Immunologie et Biologie - Nouvel Hôpital Civil	4.01. Immunologie
M. CAZZATO Roberto		- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie Anatomique / ANO	4.02. Radiologie et Imagerie médicale (gastrohépatologie)
Mme CEBISLA Hilda		- Pôle Toxicologie - Service de Neurobiologie / HP	4.03. Neurobiologie
Mlle CHIFFOLET Jocelyne		- Pôle de Pathologie - Département de Biologie humaine / GANE / IORMO	4.01. Cancérologie / Biologie humaine (gastrohépatologie)
M. CHERRIER Thomas		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie et Biologie - Nouvel Hôpital Civil	4.03. Immunologie et biologie (gastrohépatologie)
Mlle CHIFFOLET Florence		- Pôle d'Imagerie - UFRS07 - Imagerie Médicale / HP	4.01. Hépatologie et médecine nucléaire
M. CLERE JEHL Raphaël		- Pôle Urgences - Radiologie médicale - Centre d'Immunologie - Service de Radiologie Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	4.02. Radiologie
Mme CORDEANI Emmanuelle		- Pôle de Biologie moléculaire et Biologie Cellulaire - Centre de Médecine Cellulaire et Cellulométrie / HP	4.04. Opé. - Médecine nucléaire
Mlle FAYOLLE Anne-Marie		- Pôle de Pathologie - Laboratoire de Biologie et Biologie moléculaire / ANO	4.01. Biochimie et biologie moléculaire
M. DELORME Jean Baptiste		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie digestive et Digestion / HP	4.03. Chirurgie digestive
M. DEVYS Daniel		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique - Nouvel Hôpital Civil	4.04. Génétique humaine
Mme DUBOIS Aurore		- Pôle de Biologie - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	4.01. Neurologie
Mlle DUCLE Pascal		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et Biologie moléculaire / ANO	4.01. Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		- Pôle de Pathologie humaine - Service de Physiologie et d'Exploration fonctionnelle / GANE	4.03. Physiologie
Mme FARRUGIA JADWON Audrey		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Appareils Médicaux, pathologie et toxicologie (gastrohépatologie) / ANO - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	4.03. Médecine légale et de la santé
M. FELTEN Renaud		- Pôle Toxicologie - GED - Centre de toxicologie / Centre de Diagnostic et de Recherche en Cancérologie	4.04. Toxicologie, Médecine de la douleur, addictologie
Mlle FLOUQUET Genevieve	CS*	- Pôle de Pathologie - Laboratoire de Fysiologie et de Médecine Moléculaire-PTM/HUS et Faculté	4.01. Fysiologie et médecine (gastrohépatologie)
M. ROUCHER Jack		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Physiologie et de médecine - Service de Physiologie / Hôpital Civil	4.02. Physiologie (gastrohépatologie)
M. GANTHEF Pierre		- Pôle de Biologie - Laboratoire (Pathologie des végétaux) / HUS/USM / Faculté	4.01. Bactériologie, Virologie / Hygiène Hospitalière, Diagnostic Biologie, Virologie, Antiparasitaire
Mlle GILMANN		- Pôle de Biologie et Biologie moléculaire - GANE - Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique / ANO	4.01. Immunologie (gastrohépatologie)
M. GRILLON André		- Pôle de Biologie - Institut de Biologie et de Biologie moléculaire / PTM/HUS et Faculté	4.01. Opé. - Bactériologie et opé. (gastrohépatologie)
M. GUERIN B.		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	4.03. Biologie humaine (gastrohépatologie)
Mlle GUYOT Aurélie		- Pôle de Biologie et Biologie moléculaire - GANE - Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique / ANO	4.01. Immunologie (gastrohépatologie)
Mme HARSAIN RASTE Laure		- Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie Interventionnelle et Oncologie Médicale / GANE	4.01. Hépatologie et médecine nucléaire
M. HUEBLE Fabrice		- Pôle d'Imagerie - Service de Radiologie Interventionnelle et Oncologie Médicale / GANE - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / ANO	4.01. Hépatologie et médecine nucléaire
M. KASTNER Philippe		- Pôle de Biologie - Département de Chimie (Biochimie humaine) / GANE	4.04. Génétique humaine
Mme KIM KIM Yvonne		- Pôle de Pathologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	4.01. Biochimie et biologie moléculaire
M. KOCH Guilhem		- Institut d'Anatomie humaine / Faculté de Médecine	4.01. Anatomie (gastrohépatologie)
Mme KRASNY-PAON Agathe		- Pôle de Médecine Physique et Fonctionnelle - Institut d'Anatomie et de Physiologie / GANE	4.03. Médecine Physique et Réadaptation
Mme KREMER Sophie		- Pôle de Pathologie - Laboratoire de Biologie et de Biologie moléculaire / HP	4.01. Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		- Institut d'Histologie / Faculté de Médecine - Pôle de Biologie - Service de Pathologie - Hôpital de Hautepierre	4.02. Histologie, Embryologie et Cytopathologie (gastrohépatologie)
M. LAVAUX Thomas		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et de Biologie moléculaire / HP	4.03. Biologie moléculaire

NOM et Prénoms LESCOMAND Grégoire N190	CS	Service Hépatites au Institut - Laboratoire - Pôle de Chimie analytique, Biochimie et Microbiologie - Développement Service de Dermatologie - Hôpital Civil	Section du Conseil National des Universités 65.05 - Chimie - Microbiologie
LETTRETTI Vincent N116		- Pôle de Biologie - Services de Pathologie / Institut de Biologie	47.01 - Anatomie Histologie et parasitologie
LETZ Jean-Christophe N114		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Médecine et Dermatologie - Services de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale - Hôpital Civil	65.08 - Chirurgie maxillo-faciale et esthétique
LEULET Laurent N117		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunohistochimie et Pathologie Humaine et MCO	44.01 - Statistique (biologie) (type master / doctorat)
Mme MATHOU Céline et GUTHMER N149	CE	- Pôle de Biologie Laboratoire de Océanographie Biologique - OSO Sphère m.	41.05 - Biologie et médecine d' Développement et de la reproduction (sciences) de la vie
MULLER Jean N130		- Pôle de Biologie Laboratoire de Diagnostic génétique - Neuro - Hôpital Civil	45.04 - Cas clinique (en biologie)
Mme NICOLAI Anne N112		- Pôle de Biologie - Services de Pathologie / Institut de Biologie	47.01 - Anatomie et Cytopathologie (Cyto - Chimie)
Mme SOURRY Nadia N111		- Pôle de Santé publique, Service de Service de Pathologie professionnelle de Médecine du Travail	45.02 - Médecine de Santé au Travail Hygiène d'indust
Mme PERRELLI Anne N134		- Pôle de Biologie - Services de Génétique et Biologie Moléculaire - MCO	47.01 - Chimie et biologie moléculaire
PRAFF Nicolas N135		- Pôle de Biologie Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale - PTM HUS	45.02 - Parasitologie et mycologie
Mme PÉDRA Anne N136		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique - MCO	45.04 - Cas clinique (en biologie)
Mme PORTER Louise N115		- Pôle de Biologie Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 - Génétique (en biologie)
Mme PÉRISSÉ Claire N137		- Pôle de Biologie - Institut (laboratoire) de Biologie - PTM HUS / France	45.01 - Cytologie - Biologie - médecine et biologie
Mme RADICAWI JPVIC Marina N138		- Pôle de Biologie - Services de Parasitologie et Biologie - Neuro - Hôpital Civil	47.01 - Immunologie (en biologie)
Mme REIS Nadia N139		- Pôle de Biologie Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire (MCO) - Services de Génétique / Hôpital	43.01 - Biophysique et médecine nucléaire
Mme REU Stéphanie N111		- Pôle de Pathologie Biochimie - Services de Physico-chimie et Biochimie - Immunologie - MCO	41.02 - Mécanisme (en biologie)
ROUJE Patrick (M. Dr) N133		- Pôle de Biologie Laboratoire de Biochimie, Chimie et Spectroscopie - MCO	41.01 - Biochimie et biologie moléculaire (en biologie)
Mme RUI LANDO Brigitte N118		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunohistochimie - Immunologie	41.01 - Hématologie / Immunologie (type master / doctorat)
Mme RUPPERT Elisabeth N118		- Pôle de Biologie Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HD	48.01 - Neurologie
Mme SARDU Anne N136		- Pôle de Biologie Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale - PTM HUS - Institut de Parasitologie / Pathologie Moléculaire	45.02 - Parasitologie et mycologie (en biologie)
Mme SÉTEY-BOUDET Sandrine N132		- Pôle de Biologie Laboratoire de Océanographie génétique - Neuro - Hôpital Civil	47.01 - Génétique
SCHRAMM Frédéric N139		- Pôle de Biologie - Institut (laboratoire) de Biologie - PTM HUS / France	45.01 - Cytologie - Biologie - médecine et biologie
Mme SOLLER Margarete N113		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Génétique / Institut de Chimie	46.01 - Biologie - Génétique (type master / doctorat) Cytologie - Immunologie et biologie
Mme BORDET Olivier N130		- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Gastrologie (MCO) Service de Rhumatologie - Hôpital de Hautepierre	60.01 - Rhumatologie
Mme ALAGRAND-REBOUX Emeline N119		- Pôle de Biologie - Institut (laboratoire) de Chimie analytique - MCO / HUS / Santé	45.01 - Chimie - Biologie - médecine et biologie (biologie)
Mme SAURY N124		- Pôle de Parasitologie et Biologie - Services de Physiologie et de Parasitologie fonctionnelles - MCO	47.01 - Parasitologie (en biologie)
Mme ALPI Anne N128		- Pôle de médecine interne - Pathologie - Services de Chirurgie Pédiatrique - Hôpital de Hautepierre	66.02 - Chimie - Santé
Mme VIGNAUDI Anne N111		- Pôle de Biologie - Services de Diagnostic et de Parasitologie - OSO Sphère m.	41.05 - Biologie et médecine d' Développement et de la reproduction (en biologie)
VILLAT Laurent N125		- Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 - Hématologie / Immunologie Cytologie - Hématologie - Biologie
Mme VIGNAUDI Anne N115		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Statistique - Hôpital Civil	47.01 - Biologie - Génétique - Immunologie / Chimie - Immunologie Cytologie - Immunologie - Biologie - médecine et biologie
Mme VILLARD Odile N126		- Pôle de Biologie - Institut de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et France	45.02 - Parasitologie et mycologie (en biologie)
Mme VALLI Nadine N138		- Clinique de médecine - Anatomie et génétique - Institut de la Cause Hospital Civil	46.01 - Chimie - Santé - médecine et biologie
Mme VAN DUYCK Anne et MONTANI N116		- Pôle de Génétique et Biologie de l'Environnement - Services de Pédiatrie - Hôpital de Hautepierre	41.01 - Pédiatrie
ZOLL Laurent N137		- Pôle de Parasitologie - Immunologie - Services de Parasitologie et Biologie - Immunologie - MCO	44.02 - Parasitologie (en biologie)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

M. BOUAFIA Clémentine

Représentant de la Faculté de Médecine - Faculté de Médecine

☑ Professeur(e) - Liste des membres des instances

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mme WITTE Mire	Département d'Anatomie de la Médecine / Faculté de Médecine	77	Épidémiologie / Médecine des sciences et des Technologies
M. UNOPE Laure	CURE-UMR 7267 - Equipe PA3 / Faculté de Médecine	62	Microbiologie
Mme MIRAULT Céline	Département d'Anatomie de la Médecine / Faculté de Médecine	77	Épidémiologie / Médecine des sciences et des Technologies
Mme SARGENT Marlène	Département d'Anatomie de la Médecine / Faculté de Médecine	77	Épidémiologie / Médecine des sciences et des Technologies
Mme THOMAS Marion	Département d'Anatomie de la Médecine / Faculté de Médecine	75	Épidémiologie / Médecine des sciences et des Technologies
M. VASSERON Fabrice	Département d'Hygiène de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Épidémiologie / Médecine des sciences et des Technologies
M. ZIMMER Nicolas	Département d'Hygiène de la Médecine / Faculté de Médecine	75	Épidémiologie / Médecine des sciences et des Technologies

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

M. AME, CHRISTIANE Marie-Christine	0708	Médecine générale (01.08.2012)
Mme AUBERT, CHRISTINE Marie-Christine	0709	Médecine générale (01.08.2012)
M. AME, GUILLEME Philippe	0708	Médecine générale (01.01.2013)
M. AME, HEDOUX Fabrice	0709	Médecine générale (01.01.2013)
M. AME, OLIVIERIE Fabrice	0707	Médecine générale (01.01.2014)

G2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

M. CHAMBE Fabrice	0709	01.08 Médecine générale (01.08.2012)
M. LOREZO Mathieu		01.08 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

M. DURAS Odile		Médecine générale (01.08.2012) ou 01.08.2013
M. SALESSE Marie-Anne (Marselli)		Médecine générale
M. SCHMITT Valérie		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme AUBREY-RESSLER Emmanuelle	0708	Professeure certifiée d'Anglais (Langues) (01.08.2012)
Mme CAZOUAT Patricia	0706	Professeure certifiée d'Anglais (Langues) (01.08.2012)
Mme SIEBHART Marie-Hélène	0707	Professeure certifiée d'Allemand (Langues) (01.08.2012)
Mme LUNDELL Catherine	0708	Professeure certifiée d'Anglais (Langues) (01.08.2012)
Mme VAN HANDE Sylviane	0708	Professeure certifiée d'Allemand (Langues) (01.08.2012)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLFF Michel (Oncologie) / 01.09.94	KLITZMANN F. André (Général) / 01.09.07
BABIN Serge (Othologie et Travaux de l'œil) / 01.09.21	KUPFZ Dora (Histologie) / 01.09.26
BANDOLF Jean Jacques (Synthèse de biochimie) / 01.09.21	LABE Sabine (Omnébio de biochimie) / 01.09.98
BARTSCH René (Otolaryngologie) / 01.09.19	LAGIER Pierre (Général) / 01.11.18
BATZSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.00	LEVY Jean-Marc (Podologie) / 01.10.00
BENAMOU René (Anatomie Pathologique) / 01.08.10	LENGERTE Jean (Physiologie) / 01.08.10
BERSBERG Jean Pierre (Oncologie) / 01.01.16	LETT Franck (Podologie) / 01.05.10
BERTHOUD Marc (Général) / 01.08.15	MALLET Claude (Anatomie humaine) / 01.08.00
BIBIOT Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MALLET André (Omnébio de biochimie) / 01.08.78
BILLET Jean-Michel (Général) / 01.09.12	MALLET Jean (Général) / 01.08.78
BLOCH Jean-Michel (Général) / 01.10.04	MANN Pierre (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHMENSCHER Nelly (Oncologie) / 01.09.20	MARTZ Jean-Marc (Podologie) / 01.09.10
BOLLEAT Pierre (Anatomie) / 01.09.28	MARTELLE Christian (Général) / 01.09.12
BOSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.15	MARTELLE Jacques (Oncologie) / 01.09.10
BRECHENMAYER Claude (Oncologie) / 01.07.99	MARX Jean-Jacques (Omnébio de biochimie) / 01.09.99
BRETTES Jean-Pierre (Oncologie) / 01.09.10	MEYER Jean (Podologie) / 01.09.07
BURKHARD Guy (Pharmacologie) / 01.10.26	MEYER Christian (Omnébio de biochimie) / 01.08.10
BURSTEIN Claude (Podologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Oncologie) / 01.09.10
CANTINA Alain (Médecine et Biologie) / 01.08.15	MONTI Luc (Podologie) / 01.08.11
CAZENAË Jean-Marie (Pharmacologie) / 01.08.15	MORSEAU Jean-Marie (Général) / 01.08.24
CHASTY Marie-Anne (Oncologie) / 01.09.08	OUZIÉ Pierre (Omnébio de biochimie) / 01.08.10
CHERVENY Michel (Général) / 01.09.10	PEREIRA Jean-Louis (Omnébio de biochimie) / 01.09.12
CHÉLIVY Jean-Marie (Général) / 01.09.20	PÉREZ Sabine (Pharmacologie) / 01.09.11
CHOMALLET Jacques (Omnébio de biochimie) / 01.10.12	PIETZ Michel (Général) / 01.09.12
CLAVERIE Jean-Marie (Oncologie) / 01.09.19	POTTECHER Thierry (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
COLLARD Pierre (Oncologie) / 01.09.00	REYS Philippe (Oncologie) / 01.09.09
COMTEANTHESOD André (Biochimie et Biologie) / 01.09.11	RITTE Jean (Oncologie) / 01.09.00
DIETMANN Jean-Louis (Podologie) / 01.08.17	ROBERT Guy (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
DREYER Michel (Omnébio de biochimie) / 01.09.17	SANDRET Guy (Podologie) / 01.09.10
DUCLOS Robert (Omnébio de biochimie) / 01.09.18	SALDUTTI Franck (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
DUPUYRON Jean-Pierre (Omnébio de biochimie) / 01.08.11	SALVAT Franck (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
ETIENNE Jean-Marie (Omnébio de biochimie) / 01.09.10	SCHEIDT Guy (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
FABRE Michel (Omnébio de biochimie) / 01.09.10	SCHLEISER Lucien-Louis (Omnébio de biochimie) / 01.09.11
FISCHBACH Michel (Oncologie) / 01.10.10	SCHNEIDER Michel (Omnébio de biochimie) / 01.09.12
FLEURY Jacques (Omnébio de biochimie) / 01.09.10	SCHNEIDER Marie-Anne (Général) / 01.09.08
GAY Gérard (Podologie) / 01.09.12	STERLE Jean-Louis (Oncologie) / 01.09.10
GERLINGER Pierre (Omnébio de biochimie) / 01.09.04	STOLL Claude (Général) / 01.09.02
GRUCHER Lucien (Omnébio de biochimie) / 01.09.21	STOLL KELLER Françoise (Oncologie) / 01.09.15
GUT Jean-Pierre (Oncologie) / 01.09.14	STORCK Franck (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
HARTEMAN Michel (Omnébio de biochimie) / 01.09.15	TENPE Jean-Denis (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
HARTMANN Georges (Omnébio de biochimie) / 01.09.00	TOMAS Jean (Podologie) / 01.09.10
HUBER Françoise (Oncologie) / 01.09.10	TREBET Alain (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
HUBER Françoise (Oncologie) / 01.09.10	VICHAUTTE Françoise (Omnébio de biochimie) / 01.08.10
JACQUES Claude (Général) / 01.09.11	VILLIARD Jean-Marie (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
JULLI Michel (Omnébio de biochimie) / 01.09.10	VINGENAKEN Guy (Général) / 01.09.10
KARL Jean-Louis (Général) / 01.09.10	WALTER Paul (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
KEHR Pierre (Oncologie) / 01.09.06	WATTEZ André (Oncologie) / 01.09.10
KREMER Michel / 01.09.10	WELM Jean-Marie (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
KRETZ Jean-Claude (Oncologie) / 01.09.18	WILK Michel (Omnébio de biochimie) / 01.09.10
KREFF Jean-Pierre (Oncologie) / 01.09.10	WILLARD Pierre (Podologie) / 01.09.00
KUNTZ Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.08	WOLFRUM GABRIEL Françoise (Oncologie) / 01.09.10

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 11 rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.78.26.20 - Fax : 03.88.78.26.10
 HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :
 - H.C. : Hôpital Civil - 11, place de l'Hôpital - 67061 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.78.26.20
 - H.O. : Hôpital Océan - 11, Place de l'Hôpital - B.P. 428 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.78.26.20
 - H.E. : Hôpital de Neuchapelle - Avenue de Metz - B.P. 427 - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.78.26.20
 - Hôpital de La Roburtau - 18 - rue de la Roburtau - F - 67015 Bas-Laux Cedex - Tél : 03.88.78.26.20
 - Hôpital de REBAU - 1, rue Grunewald - 67000 Strasbourg - Tél : 03.88.78.26.20
 G.M.C.D. : Centre Médico-Chirurgical de Strasbourg - 18 - rue Louis Pasteur - B.P. 100 - 67081 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.78.26.20
 C.C.O.M. : Centre de Chirurgie Orthopédique de la Vallée - 10, avenue Baumel - B.P. 99 - F - 67488 Kirch-Grosvenoren Cedex - Tél : 03.88.78.26.20
 E.F.S. : Établissement Français de Sang - Axa - 10 - rue Spillmann - B.P. 100 - 67081 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.78.26.20
 Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 11, rue de l'Éclair - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.78.26.20
 I.R.C. : Institut Interdisciplinaire de Recherche - 11, rue de Strasbourg - 67081 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.78.26.20
 15, boulevard Clemenceau - 67081 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
 DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
 DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISSES DANS LES DISSERTATIONS
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis 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 dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 et méprisé si j'y manque ».

Remerciements

J'aimerais adresser mes remerciements à l'ensemble des personnes m'ayant apporté leur aide durant ce travail ainsi qu'au cours de mon internat, ces mêmes personnes qui permettent à la génétique médicale de vivre et se développer, et ainsi à de jeunes internes tel que moi de nourrir leur amour et leurs connaissances de cette magnifique spécialité.

A Bénédicte GERARD,

Pour le temps que tu as su me consacrer tout au long de ce travail et durant mes semestres au laboratoire. Pour ta patience et ta capacité à me montrer la bonne direction lorsque j'ai pu m'éparpillé dans la rédaction de ce manuscrit.

Pour la qualité de tes enseignements, de ta pédagogie et de ta bienveillance à mon égard.

Et pour l'inspiration qu'apporte le privilège d'avoir pu travailler à tes côtés, et l'envie de se dépasser pour s'améliorer sans cesse.

Le savoir que tu m'as transmis tout au long de ce travail me servira tout au long de ma future carrière, et pour cela je t'en serai éternellement reconnaissant.

A Nicolas SANANES,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, pour ton intérêt à l'égard de ce travail et ta disponibilité lors de mes sollicitations.

A Caroline SCHLUTH-BOLARD,

Pour avoir le privilège de pouvoir vous compter dans ce jury, pour votre pédagogie, votre écoute et votre engagement envers les internes de génétique de Strasbourg et du reste de la France.

A Elise SCHAEFER,

Pour ton encadrement, ta pédagogie, ta bienveillance, pour m'avoir fait confiance durant mon semestre en génétique clinique. Pour toutes ces qualités professionnelles et humaines qui m'ont permis de vivre un début d'internat et de vie à Strasbourg plus agréable. Pour tout cela et pour ta présence dans ce jury je t'en remercie.

A tout ceux qui m'ont apporté leur aide précieuse au cours de ce travail, Claire, Julien, Samuel, Jean-Baptiste.

A l'ensemble du laboratoire de diagnostic génétique de Strasbourg, les biologistes, ingénieur(e)s, technicien(ne)s et secrétaires, pour le temps et les connaissances qu'ils m'ont transmises, et l'amour de cette spécialité qu'ils m'ont aidé à développer.

A Salima EL CHEHADEH,

Pour ton encadrement au cours de mon semestre, et dans le cadre de notre présentation au troisième jeudi, m'ayant permis de développer mon goût et mes connaissances pour la génétique prénatale, et relever le défi d'une telle présentation.

A l'ensemble de l'équipe du service de génétique clinique, et tout particulièrement à Anaïs, Claire, Laurine, Virginie, Valérie et Sophie pour la manière dont vous avez accueilli le néo-interne que j'étais, et pour votre accompagnement dans cette nouvelle vie.

A l'équipe du service de génétique de Mulhouse, pour m'avoir ouvert les portes du monde de la cytogénétique conventionnelle.

A tous mes co-internes et co-stagiaires, Elodie, Aurélie, Benjamin, Manon, Sarah, Mathieu, Tristan, Margaux pour rendre le travail et la vie d'interne à Strasbourg toujours plus agréable au quotidien.

A mes parents,

Pour m'avoir toujours fait confiance et accompagné, pour m'avoir toujours écouté et rassuré, pour m'avoir toujours poussé vers l'avant et montré l'exemple, pour m'avoir appris à être curieux, à vouloir plus, à dépasser mes peurs et ne jamais abandonner.

Pour tout ce que vous m'avez transmis et qui m'a permis d'arriver jusqu'ici, et me permettra de continuer toujours plus loin, pour être depuis 28 ans et encore chaque jour, des parents exceptionnels.

A Fanny,

Parce qu'on a grandi ensemble, qu'on a tout vécu ensemble, et que peu importe où on ira, on sera toujours ensemble. Parce que la place de grand frère que tu me donnes m'est si importante, et que tu me pousses chaque jour à m'améliorer.

A Alexandre, Stephan et Victor,

A toutes ces heures dans les couloirs du lycée, à tous ces kilomètres sur les quais parisiens, à toutes ces soirées autour d'un verre, à toutes ces nuits sous les étoiles à rêver, se soutenir, et grandir ensemble. Merci de pouvoir vous compter dans ma vie.

A Lucie,

On aurait pu se perdre mille fois depuis la cour de la maternelle mais tu n'étais jamais loin, et je suis aujourd'hui plus heureux que jamais de t'avoir comme amie, et de pouvoir partager la vie de la si belle personne que tu es devenue.

A Tom,

Parce que quelques heures en ta présence suffisent à illuminer une semaine entière, parce que même si on ne se voit pas pendant des mois c'est comme si on s'était quitté la veille.

A Helena,

Merci d'avoir rendu cette épreuve qu'a été la D4 presque agréable, et ma vie depuis plus douce par ta présence.

Table des matières

Liste des abréviations	22
Introduction	23
I. Le diagnostic prénatal	23
1. Thérapeutique prénatale	24
2. Interruption médicale de grossesse	25
3. Suivi de grossesse et prise en charge à la naissance	26
II. Le diagnostic prénatal en imagerie	26
1. Détection des malformations congénitales au cours de la grossesse	26
2. Prévalence des malformations congénitales détectées au cours de la grossesse	27
III. Le diagnostic prénatal en génétique	31
1. Causes non génétiques à l'origine de malformations congénitales	31
2. Causes génétiques à l'origine de malformations congénitales	33
3. Rendement de l'ACPA en prénatal	33
4. Le séquençage haut débit en prénatal	35
5. Objectifs principaux du protocole PRENATEX et travail réalisé dans le cadre de cette thèse	40
Matériels et méthodes	42
I. Construction de la cohorte	42
1. Critères d'inclusion	42
2. Indications cliniques retenues	43
2.1. Anomalies cérébrales	43
2.2. Anomalies ophtalmologiques	43

2.3.	Anomalies rénales évocatrices d'une ciliopathie _____	43
2.4.	Hygroma coli ou anasarque généralisée du premier trimestre non régressifs _____	43
2.5.	Syndrome polymalformatif _____	43
II.	Extraction de l'ADN et exclusion d'une contamination materno-foetale _____	44
III.	Séquençage de l'exome en trio _____	45
1.	Préparation de la librairie _____	45
2.	Clusterisation _____	46
3.	Séquençage massif en parallèle _____	46
4.	Analyse bioinformatique _____	47
5.	Filtration des variants _____	50
6.	Méthode de classement des variants filtrés _____	52
6.1.	Analyse de la nature du variant _____	52
6.2.	Recherche du variant dans la littérature _____	53
6.3.	Etude familiale selon le mode d'hérédité _____	54
6.4.	Etudes fonctionnelles _____	55
	Résultats _____	56
I.	Analyse du rendement global de l'exome en prénatal _____	56
II.	Analyse du rendement de l'exome en prénatal par indication _____	57
III.	Analyse des variations identifiées dans cette cohorte _____	59
IV.	Description des fœtus présentant des variations pathogènes ou des variants de signification incertaine _____	60
1.	Anomalies du système nerveux central _____	60
1.1.	Variant classe 4 dans le gène <i>PIK3R2</i> (Patient 2) _____	60
1.2.	Variant de classe 5 dans le gène <i>DYNC1H1</i> (Patient 6) _____	62

1.3.	Variants classes 5 dans le gène <i>ASPM</i> (Patient 3)	64
1.4.	Variants de classe 4 et 5 dans le gène <i>PLK4</i> (Patient 7)	65
1.5.	Variant classe 4 dans le gène <i>ZIC2</i> (Patient 5)	67
1.6.	Variation de signification incertaine gène <i>TUBB</i> (Patient 8)	68
2.	Anomalies rénales évocatrices de ciliopathies	70
2.1.	Variants de classe 4 dans le gène <i>CEP290</i> (Patient 4)	70
2.2.	Variant de classe 5 dans le gène <i>BBS1</i> (Patient 12)	72
2.3.	Variants de classe 5 et de signification incertaine dans le gène <i>PKD1</i> (Patient 1)	73
2.4.	Variant de signification incertaine dans le gène <i>PKD1</i> (Patient 9)	75
2.5.	Variant de signification incertaine dans le gène <i>PKD2</i> (Patient 10)	76
3.	Hygroma coli persistant	77
3.1.	Variant de classe 4 dans le gène <i>LZTR1</i> (Patient 14)	77
3.2.	Variant classe 5 dans le gène <i>TRIP4</i> et variant de signification incertaine dans le gène <i>MAST1</i> (Patient 11)	78
4.	Syndrome polymalformatif	81
4.1.	Variant de classe 4 dans le gène <i>CHD7</i> (Patient 13)	81
5.	Comparaison du phénotype prénatal observé dans cette cohorte et du phénotype OMIM connus	83
6.	Comparaison de l'approche exome versus panel pour l'identification des variations	87
7.	Analyse de la faisabilité de l'exome prénatal dans un laboratoire de diagnostic	88
Discussion		91
I.	Analyse du rendement comparativement à la littérature	91
II.	Corrélation phénotype génotype en prénatal	92
III.	Analyse du rendement panel versus exome	94

IV.	Variations de signification clinique inconnue en prénatal	95
V.	Données incidentes et prénatal	96
VI.	Impact du séquençage d'exome sur le vécu des patients dans leur prise en charge	100
VII.	Faisabilité dans un laboratoire diagnostic	103
VIII.	Impact pour les familles et conseil génétique	104
	Conclusion	105
	Annexes	107
	Références	127

Table des figures

Tableau 1:	Prévalence des malformations recensées par le registre EUROCAT par organe ou système atteint, entre 2008 et 2018.....	29
Tableau 2:	Prévalences des anomalies fœtales les plus fréquentes parmi les quatre systèmes les plus fréquemment touchés dans le registre EUROCAT entre 2008 et 2018.....	30
Tableau 3:	Principales causes non génétiques de malformations congénitales.	32
Tableau 4:	Méta-analyse des rendements selon l'indication de l'ACPA en prénatal, par Mastromoro et al. 2022 (33).....	34
Tableau 5:	Rendement diagnostique du séquençage d'exome chez 1287 fœtus(36) (37) (38) (39) (40).....	36
Tableau 6:	Fonction cellulaire des gènes impliqués dans les malformations fœtales.	38
Tableau 7:	Gènes représentés 3 fois ou plus dans la cohorte de 249 fœtus extraits des 5 articles (annexe 1).	39

Tableau 8: Mode de transmission des pathologies observées dans la cohorte de 249 cas positifs.	40
Tableau 9: Expertises cliniques et biologiques par critère d'inclusion.....	44
Tableau 10: Gènes sélectionnés dans chaque panel bioinformatique.....	48
Tableau 11: Analyse du rendement de l'étude par indication.	57
Tableau 12: Variants pathogènes et de signification incertaine mis en évidence dans notre cohorte.	59
Tableau 13: Comparaison du phénotype prénatal et du phénotype OMIM chez les fœtus avec variants pathogène ou de signification clinique incertaine.....	83
Tableau 14: Comparaison de l'approche exome versus panel pour l'identification des variants pathogènes ou de classe 3.	87
Tableau 15: Délais observés et attendus lors de chaque étape des analyses.....	89

Liste des abréviations

ACPA : Analyse chromosomique sur puce à ADN

DPNI : Diagnostic prénatal non invasif

CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

SNP : Single nucleotide polymorphism

HGMD : Human Gene Mutation Database

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

PCR: Polymerase Chain Reaction

Introduction

I. Le diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal, réglementé par le Code de la Santé Publique (art.L. 2131-1), a été défini par les lois de bioéthique (29 juillet 1994, 06 août 2004, 07 juillet 2011) comme l'ensemble des « pratiques médicales, y compris l'échographie obstétricale et fœtale, ayant pour but de détecter *in utero* chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité ». Les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) constituent l'outil majeur du dispositif construit autour du diagnostic prénatal. Leurs missions consistent à accompagner les équipes médicales et les patients dans les analyses, la prise de décision et le suivi de la grossesse en émettant un avis diagnostic, thérapeutique et pronostic lorsqu'une malformation congénitale est mise en évidence. Pour ce faire, ils disposent de moyens cliniques, biologiques et d'imagerie.

Le but principal du diagnostic prénatal est donc de détecter une « affection d'une particulière gravité ». Comme dans toute prise en charge médicale, le choix des analyses tient compte de la balance entre le risque pour le fœtus lié au geste effectué en cas de prélèvement invasif (risque de l'ordre de 0,1% de perte fœtale en cas de ponction invasive) et les bénéfices attendus des analyses (1).

Les méthodes basées sur l'ADN fœtal circulant constituent une approche d'avenir permettant de s'affranchir du risque du prélèvement invasif. Elles sont actuellement utilisées dans le cadre du dépistage de la trisomie 21, la détermination du sexe fœtal et le génotypage RhD fœtal. Concernant la trisomie 21, cette approche, malgré quelques limites (examen de dépistage et non diagnostic) permet de s'affranchir de prélèvements invasifs

inutiles, notamment en cas de DPNI négatif pour un risque combiné compris entre 1/1000 et 1/51.

Au-delà de la détection d'une affection fœtale, la réalisation d'examens en prénatal (échographiques en particulier) joue un rôle dans la mise en place d'un lien entre la mère et son fœtus. En effet, les examens réalisés en anténatal ne semblent pas affecter la mise en place de ce lien, et permettraient même à l'inverse de le renforcer (2). Des études semblent montrer son importance dans la mise en place de ce lien même en cas de malformations fœtales (3) (4) (5).

1. Thérapeutique prénatale

Le diagnostic prénatal peut avoir pour objectif de mettre en place une thérapeutique adaptée dans les cas où celle-ci peut permettre une amélioration du pronostic de l'affection observée. Ceci est donc dépendant de l'identification d'une étiologie précise et des facteurs pronostics associés.

Nous pouvons citer quelques exemples :

- Prévention du syndrome de détresse respiratoire aigüe du prématuré (6)
- Traitement de l'anémie fœtale par transfusion *in utero* (7)
- Dysthyroidies fœtales dans la maladie de Basedow maternelle (8)
- Prévention de l'hémochromatose néonatale (9)
- Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire chez les femmes porteuses d'anticorps antiSSA ou SSB (10)
- Traitement des tachyarythmies fœtales (11)
- Traitement de l'infection fœtale par le toxoplasme (12)

- Dérivation pleuro-amniotique dans les épanchements pleuraux et dans les malformations adénomatoïdes macrokystiques compressifs (13)
- Prévention de la virilisation dans l'hyperplasie congénitale des surrénales (14)
- Traitement chirurgical du Syndrome Transfuseur-Transfusé (15) (16)
- Traitement chirurgical du myéloméningocèle (17)

2. Interruption médicale de grossesse

La loi autorise, « lorsqu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic », le recours à une interruption médicale de grossesse. L'évaluation de ces deux facteurs est délicate.

- Forte probabilité : il n'existe pas de seuil objectif pour définir ce terme. Ainsi, le degré de probabilité considéré comme acceptable sera variable selon les personnes. Elle dépendra également de l'affection considérée, car plus celle-ci sera grave, plus faible sera la probabilité tolérée.
- Particulière gravité : cette définition est également subjective. Elle amène chacun à se questionner sur sa perception du handicap, construite à partir de notre expérience personnelle, familiale et sociale, ainsi que sur la limite entre le "normal" et le pathologique (18). Un professionnel médical, qui renseigne la famille sur la potentielle gravité d'un résultat positif peut ne pas avoir la même définition de la gravité qu'un patient. Et cette perception ne sera pas la même chez un couple avec une histoire personnelle ou familiale en cas de variation héritée par exemple, ou selon la société dans laquelle évolue les patients (19)

Le bilan étiologique en prénatal s'attache donc à tenter de préciser la probabilité et la gravité de l'affection dont souffrira l'enfant à naître. Mais l'existence d'une pathologie sous-jacente, génétique ou non, n'est ni suffisante ni nécessaire pour avoir accès à l'IMG, car un diagnostic moléculaire ne pourra pas toujours prédire la sévérité de l'atteinte chez ce fœtus. En cas de demande parentale, le CPDPN devra, de manière collégiale et après les examens les plus adaptés, statuer sur l'acceptation ou non de la demande.

3. Suivi de grossesse et prise en charge à la naissance

En cas de poursuite de la grossesse, le bilan malformatif et la découverte d'une étiologie génétique ou autre peuvent aider à adapter le suivi de l'enfant après sa naissance en prévoyant l'atteinte éventuelle d'autres organes ou l'évolution de ceux déjà touchés. Il est alors également possible de prévoir un éventuel traitement périnatal précoce, par exemple en cas de risque de défaillance d'organe à la naissance (par exemple, risque de perte de sel en cas d'hyperplasie congénitale des surrénales avec déficit en 21 hydroxylase).

II. Le diagnostic prénatal en imagerie

1. Détection des malformations congénitales au cours de la grossesse

Au cours d'une grossesse, on estime entre 2 et 3 % le risque qu'un fœtus présente une ou des malformations congénitales qui sont habituellement dépistées au cours des 3 échographies de suivi et du dosage des marqueurs sériques. Il s'agit aujourd'hui de la première cause de morbi-mortalité en période périnatale, en faisant ainsi un véritable enjeu de santé publique.

L'examen de référence du suivi des grossesses reste aujourd'hui encore l'échographie. Toute grossesse peut bénéficier d'au moins 3 échographies, une à chaque trimestre.

- L'échographie du premier trimestre qui a lieu entre 11 et 13+6 SA permet de confirmer la vitalité fœtale, le nombre de fœtus ainsi que de dater le début de cette grossesse. Elle permet également de dépister certaines malformations précoces (20) (21).
- L'échographie du 2e trimestre, réalisée entre 18 et 22 SA, permet grâce au développement fœtal de mieux visualiser les détections des malformations congénitales déjà visibles au premier et d'en détecter de nouvelles éventuelles (21) (22).
- En fonction de cette dernière, une surveillance rapprochée peut être décidée, mais en cas de normalité sera seulement réalisée une dernière échographie au 3e trimestre, afin de vérifier la bonne évolution des constantes et l'absence d'apparition d'éventuelles anomalies (23).

Le moment de la grossesse où seront le plus souvent détectées les malformations congénitales est très variable. Il dépend en effet du type de malformation, de leur sévérité, de l'expérience de l'opérateur, etc. L'étude de la détection de malformations rénales congénitales lors du suivi d'une cohorte de 709 030 enfants depuis la grossesse en Europe a par exemple montré que parmi les 0,15% avec diagnostic positif, 81,2% l'étaient en prénatal, avec un terme moyen au moment du diagnostic de 23,9 semaines (allant de 18,5 semaines pour les exstrophies vésicales à 28,6 semaines pour les agénésies rénales) (24).

2. Prévalence des malformations congénitales détectées au cours de la grossesse

Grâce au développement de la médecine obstétricale et à l'uniformisation des pratiques dans les pays développés, nous pouvons estimer la prévalence des différentes malformations congénitales. Ces prévalences varient néanmoins selon les études publiées, et il convient de garder à l'esprit certaines limites comme :

- La taille des cohortes : des petites cohortes rendent difficiles l'estimation des malformations rares.
- La méthode de classification des anomalies : certaines études s'attachent par exemple à distinguer les anomalies rénales du reste du système urinaire, quand d'autre les regroupent.
- Certains signes nécessitent une évaluation quantitative pour caractériser leur caractère pathologique (hyperclarté nucale, microcéphalie, retard de croissance intra-utérin, etc.). Ainsi des seuils choisis comme pathologiques influent la prévalence de ces anomalies et peuvent varier selon les équipes.
- Certains signes peuvent être difficiles à interpréter et nécessitent ainsi une expertise clinique pour être bien caractérisés (anomalies de la ligne médiane, du tronc cérébral, etc.) (25). Si l'on considère les autres facteurs pouvant influencer les conditions d'examen (quantité de liquide amniotique, obésité maternelle, position fœtale), il peut donc exister une hétérogénéité dans la détection selon les conditions locales d'examen. D'autres outils, comme l'IRM fœtale, peuvent aider à caractériser ces malformations (25) (26).

Il existe en Europe le registre EUROCAT, créé en 1979. Il regroupe les données de suivi de grossesses issues de plusieurs pays européens, s'étendant jusqu'à couvrir près d'un tiers des naissances au sein de l'union européenne à ce jour (27) (28). Sont mis à disposition des données concernant les différentes malformations congénitales recensées.

Entre 2008 et 2018, ce registre a recensé 105 anomalies différentes auprès de 39 centres basés dans 23 pays, pour un total de 1,7 millions de naissances par an. Le tableau 1 présente les prévalences des anomalies recensées, on peut y retrouver les prévalences brutes, les proportions rapportées sur le nombre d'anomalies totales tout organe confondu, et les

proportions sur le nombre total de naissance durant cette décennie. Sur cette période la prévalence des anomalies congénitales est de 2,5% sur l'ensemble des grossesses suivies, avec des fœtus porteurs d'anomalies isolées comme multiples.

Tableau 1: Prévalence des malformations recensées par le registre EUROCAT par organe ou système atteint, entre 2008 et 2018.

Anomalies échographiques Registre EUROCAT	Prévalences 2008 - 2018		
	Chiffres bruts	Proportions (% / Anomalies totales)	Proportions (% / naissances)
Naissances	8569619	x	x
Toute anomalie	219718	x	2,56%
Cardiopathie congénitale	68470	31,2%	0,80%
Malformations des membres	32344	14,7%	0,38%
Anomalie rénales et urinaires congénitales (CAKUT)	29383	13,4%	0,34 %
Système nerveux	22600	10,3%	0,26%
Anomalies génitales	18358	8,4%	0,21%
Anomalie gastro-intestinale	15981	7,3%	0,19%
Fentes labiales/ labio-palatines	12660	5,8%	0,15%
Anomalie paroi abdominale	5853	2,7%	0,07%
Anomalie oculaire	3515	1,6%	0,04%
Anomalie respiratoire	3435	1,6%	0,04%
Face, oreilles, cou	1577	0,7%	0,02%

Le détail des signes dans chaque système présenté ci-dessus est disponible sur le site internet [EUROCAT](#)

Sur l'ensemble des 219.718 anomalies recensées sur ces dix années, on observe que les organes et/ou système les plus touchés sont, par ordre décroissant :

- Le système cardiovasculaire : 31,2% des anomalies
- Les membres : 14,7% des anomalies
- Le système néphro-urinaire : 13,4% des anomalies
- Le système nerveux : 10,3% des anomalies

Nous pouvons alors nous intéresser aux malformations les plus fréquentes touchants ces systèmes :

Tableau 2: Prévalences des anomalies fœtales les plus fréquentes parmi les quatre systèmes les plus fréquemment touchés dans le registre EUROCAT entre 2008 et 2018.

Anomalies échographiques Registre EUROCAT	Prévalences 2008 - 2018	
	Chiffres bruts	Proportions (% / Anomalies totales)
Naissances	8569619	x
Toute anomalie	219718	x
Cardiopathie congénitale	68470	31,2%
Anomalie du septum interventriculaire	32225	15,7%
Anomalie du septum interauriculaire	14160	6,4%
Anomalie du septum atrioventriculaire	4071	1,9%
Sténose de la valve pulmonaire	3665	1,7%
Coarctation de l'aorte	3445	1,6%
Malformations des membres	32344	14,7%
Pieds bots	9110	4,1%
Polydactylie	8367	3,8%
Luxation de hanche	5205	2,4%
Anomalie rénales et urinaires congénitales (CAKUT)	29383	13,4%
Hydronéphrose congénitale	12395	5,6%
Dysplasie rénale multikystique	3508	1,6%
Agénésie rénale unilatérale	3104	1,4%
Système nerveux	22600	10,3%
Anomalie du tube neural	8870	4,0%
Hydrocéphalie	4643	2,1%
Spina bifida	4306	2,0%
Anencéphalie et similaires	3542	1,6%
Microcéphalie sévère (-3DS)	2317	1,1%
Agénésie du corps calleux	1756	0,8%
Arhinencéphalie/ Holoprosencéphalie	1313	0,6%
Encéphalocèle / Méningocèle	1022	0,6%

Le tableau 2 présente les malformations les plus représentées dans les quatre systèmes les plus fréquemment touchés (données brutes et proportions rapportées sur le nombre d'anomalies totales). Parmi ces systèmes, les malformations le plus souvent rapportées sont :

- Les anomalies du septum interventriculaire (15,7%)
- Les anomalies du septum interauriculaire (6,4%)
- Les hydronéphroses congénitales (5,6%)

Le recueil et le suivi des malformations congénitales au cours de la grossesse est donc un élément essentiel du diagnostic prénatal. Il aide à évaluer la gravité de l'atteinte fœtale, et permet d'orienter d'éventuelles analyses étiologiques ainsi que leur interprétation lorsque se pose la question d'une pathologie sous-jacente et potentiellement plus grave que ces symptômes.

III. Le diagnostic prénatal en génétique

1. Causes non génétiques à l'origine de malformations congénitales

Les malformations congénitales peuvent avoir des causes multiples : il peut s'agir de causes génétiques, virales, toxiques, infectieuses (29).

Tableau 3: Principales causes non génétiques de malformations congénitales.

Agents infectieux	
Rubéole	cataracte, cardiopathies surdité, rétinopathie
Varicelle	hypoplasie des membres, microcéphalie, chorioretinite.
Cytomégalovirus	hydrocéphalie, calcifications périventriculaires et autres anomalies neurologiques.
Toxoplasmose	hydrocéphalie, microcéphalie, calcifications cérébrales et autres anomalies neurologiques.
Syphilis	hydrops fœtal, organomégalie
Pathologie maternelle	
Diabète insulino-dépendant	macrosomie, syndrome de régression caudale, anomalies du tube neural, cardiopathies congénitales
Phénylcétonurie	microcéphalie, micrognathie, cardiopathies congénitales
Déficit en folate	anomalie de fermeture du tube neural et fente labio-palatines
Agents physiques	
Radiations ionisantes	microcéphalie
Hyperthermie	anomalies du tube neural, anencéphalie, microcéphalie, microphthalmie, fentes labio-palatines (difficile à dissocier des causes la provoquant)
Drogues	
Thalidomide	phocomélie et autres anomalies des membres, cardiopathies congénitales, agénésie rénale, atrésie intestinale.
Diethylstilboestrol	adénose vaginale, micropénis, hypospadias, cryptorchidie
Warfarine	hypoplasie des os propres du nez, dysplasies osseuses, atrésie choanale, microcéphalie, hydrocéphalie.
Valproate	spina bifida, hypoplasie de l'étage moyen de la face, philtrum long, petite bouche, cardiopathies congénitales.
Phénytoïne	brachycéphalie, front haut, sourcils marqués, philtrum long, arête nasale déprimée, crête métopique, lèvre supérieure arquée ; fente labiale et palatine, ongles et phalanges distales hypoplasiques ; cou court ; hirsutisme.
Aminoptérine/ Méthotrexate	microcéphalie, large arête nasale, micrognathie, membres courts, hypodactylie, syndactylie.
Acide rétinoïque	hydrocéphalie, microcéphalie, anomalies cardiaques (malformations conotrunculaires, hypoplasie de l'arc aortique), microtie/antotie, micrognathie, anomalies urogénitales, hypoplasie thymique.
Alcool (syndrome d'alcoolisation fœtale)	microcéphalie, visage allongé, philtrum lisse, mince bordure vermillon à la lèvre supérieure, plis palmaires anormaux, phalanges distales courtes, anomalies cardiaques, déficience intellectuelle

On observe donc la grande diversité des étiologies de malformations congénitales : un bilan étiologique adapté doit donc s'attacher à les identifier (anamnèse personnelle et familiale, analyses biologiques ...).

2. Causes génétiques à l'origine de malformations congénitales

Les études génétiques peuvent être ciblées sur une étiologie donnée : par exemple, réalisation d'une PCR à la recherche d'une aneuploïdie des chromosomes 13, 18 et 21, une FISH pour rechercher une délétion 22q11 en cas de suspicion de syndrome de DiGeorge, un panel RASopathie devant des signes de dysplasie lymphatique et/ou certaines cardiopathies congénitales.

Mais parfois, devant l'absence d'hypothèse diagnostique ou devant de multiples causes génétiques possibles, une analyse non ciblée, pangénomique sera alors préférée. L'approche actuelle privilégie la réalisation d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA). En prénatal, un seuil minimum de 1 mégabase est fixé pour le rendu des CNV, mais cet examen permet de détecter en pratique des variations de l'ordre de quelques kilobases. Seront ainsi diagnostiqués à l'aide de cet examen de nombreux syndromes liés à des microdélétions ou microduplications récurrentes ou non (30).

3. Rendement de l'ACPA en prénatal

Dans la démarche diagnostique actuelle, l'ACPA a supplantée dans de nombreuses indications le caryotype grâce à sa meilleure résolution (31) (32). Le caryotype reste proposé dans quelques cas en première intention, par exemple en cas de DPNI positif, en cas d'un dépistage sérique à risque entre 1 et 1/50, ou pour éliminer une trisomie 8 en mosaïque en cas d'agénésie du corps calleux, ou un syndrome de Turner en cas de syndrome de Bonnevie Ullrich.

Aujourd'hui l'ACPA est fortement recommandée dans les indications suivantes: (source [Achropuce](#))

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

Le rendement diagnostique de l'ACPA en fonction de la malformation fœtale observée a été estimé par Mastromoro et al.(33) : il a réalisé une méta-analyse sur 71 articles d'ACPA réalisé en prénatal. Les données présentées dans le tableau 4 résument les résultats principaux de cette étude :

Tableau 4: Méta-analyse des rendements selon l'indication de l'ACPA en prénatal, par Mastromoro et al. 2022 (33)

Mastromoro et al. 2022		
	Nombre cas positifs/ nombre de cas total	Rendement diagnostique (%)
Anomalies structurelles multiples	70/817	8,57
Anomalie structurelle isolée	269/7352	3,66
Hydrops	5/102	4,90
Musculo-squelettique	42/891	4,71
Gastro-intestinal	4/86	4,65
Craniofacial	9/208	4,33
Hygroma coli	13/346	3,76
Anomalie de la quantité de liquide amniotique	21/582	3,61
Système nerveux central	38/1067	3,56
Reins/ Génito-urinaire	44/1269	3,47
Retard de croissance intra-utérin	30/897	3,34
Abdomen	3/90	3,33
Cardio-vasculaire	68/2139	3,18
Thorax/respiratoire	4/127	3,15
Hyperclarté nucale	32/1217	2,63

Nous pouvons observer que le rendement diagnostic global en présence d'une malformation fœtale isolée est de 3 à 5 % quel que soit l'organe touché mais qu'il passe à plus de 8 % dès lors que le fœtus cumule plus d'une anomalie à l'échographie.

Néanmoins, nous pouvons souligner quelques limites de cette méta analyse :

- On observe des tailles de cohorte très variables selon les indications (86 pour les anomalies gastro-intestinales contre 2139 pour les anomalies cardiovasculaires).
- La description précise des anomalies fœtales permettant leur inclusion pour analyse ACPA n'était pas spécifiée, il est donc difficile d'interpréter le rendement par système atteint
- Pour les anomalies quantitatives comme les hyperclartés nucales, les seuils considérés comme pathologiques pouvaient varier selon les équipes rapportées. Par exemple, Chong et al. 2019 considéraient un seuil de 5.5 mm d'épaisseur, quand Faas et al. 2012 incluait les fœtus dès 3.5 mm d'épaisseur (34) (35).

4. Le séquençage haut débit en prénatal

Le développement du séquençage haut-débit a révolutionné le diagnostic en postnatal (39). Son application en prénatal s'est récemment imposée par l'utilisation de panels ciblés dans un premier temps (par exemple, panel de RASopathie, panel pour les reins hyperéchogènes). Puis très rapidement, des analyses par exome ont été réalisées dans certaines indications de prénatal devant la mauvaise corrélation génotype-phénotype entre le prénatal et le postnatal qui ne permet pas de sélectionner des gènes à étudier de manière optimale et également, devant la grande hétérogénéité génétique de certaines indications.

Le tableau 5 présente les résultats de plusieurs de ces études en termes de rendement diagnostic par indication. Pour cette revue non exhaustive de la littérature, cinq études (Lord et al. 2019, Petrovski et al. 2019, fu et al. 2018, Normand et al. 2018, Boissel et al. 2018) ont été choisies, devant la taille importante de leurs cohortes respectives et la diversité des critères d'inclusion.

Tableau 5: Rendement diagnostique du séquençage d'exome chez 1287 fœtus(36) (37) (38) (39) (40)

	Lord et al. 2019	Petrovski et al. 2019	Fu et al. 2018	Normand et al. 2018	Boissel et al. 2018	Total
Nombre de fœtus	610	234	196	146	101	1287
Rendement diagnostique total sur la cohorte	8,50%	10%	24%	32%	19%	19%
Rendement diagnostique par indication						
Agénésie rénale	ND	ND	ND	ND	80% (4/5)	80%
Anomalie musculaire et/ou musculo-squelettique	ND	ND	ND	39% (28/72)	25% (2/8)	32%
Anomalie uro-génital/ génito-urinaire	ND	ND	23.1% (6/26)	32% (12/38)	ND	27,5%
Anomalie lymphatique ou épanchement	ND	24% (5/21)	ND	ND	ND	24%
Clarté nucale	3,2% (3/93)	12% (6/51)	ND	ND	ND	23,6%
Anomalie squelettique	15,4% (10/65)	24% (8/34)	30% (3/10)	ND	ND	23,1%
Divers (cf article)	ND	10% (3/29)	ND	36% (27/75)	ND	23%
Anomalie SNC/ système nerveux	3% (2/69)	22% (11/49)	23.1% (15/65)	34% (22/65)	19% (7/36)	20,2%
Anomalie craniofaciale	3,1% (1/32)	0% (0/3)	23.5% (4/17)	46% (22/48)	ND	18,5%
Anomalie cardiaque / cardiovasculaire	11.1% (9/81)	5% (4/77)	20.6% (7/34)	30% (11/37)	ND	16,6%
Anomalie pulmonaire/ Diaphragme	0% (0/23)	0% (0/2)	ND	43% (9/21)	ND	14,3%
VACTERL	ND	ND	ND	ND	11% (1/9)	11%
Hydrops	9% (3/33)	ND	ND	ND	ND	9%
Anomalie rénale	0% (0/16)	16% (4/25)	ND	ND	0% (0/11)	5,3%
Anomalie spinale	10% (1/10)	0% (0/1)	ND	ND	ND	5%
Anomalie gastro-intestinale	2% (1/45)	0% (0/6)	0% (0/5)	ND	ND	0,6%

ND : non disponible.

En les combinant, nous observons un rendement diagnostique global moyen de 19%.

Concernant les indications précises, nous pouvons discerner une hétérogénéité dans les taux diagnostics :

- 80% pour les agénésies rénales
- 32% pour les anomalies musculaires ou musculo-squelettique
- 27,5% pour les anomalies uro-génitales ou génito-urinaires
- 24% pour les anomalies lymphatiques ou épanchements
- 23% pour les anomalies squelettiques,
- 23,6% pour les anomalies de la nuque,
- 20,2% pour les anomalies du système nerveux,
- 18,5% pour les anomalies cranio-faciales,
- 16,6% pour les cardiopathies congénitales ou autres anomalies cardiovasculaires,

Pour finir, on observe les rendements les plus faible pour :

- 9% en cas d'hydrops
- 5% en cas d'anomalie spinale
- 5,3% en cas d'anomalie rénale
- 0,6% en cas d'anomalie gastro-intestinale

On observe une hétérogénéité dans les différents rendements diagnostics pour les mêmes signes entre les différentes cohortes. Ceci peut s'expliquer par le fait les cohortes sont de petite taille et de par la diversité des modalités d'inclusion et du regroupement des signes cliniques parfois différent d'une étude à l'autre, certaines études regroupaient par exemple

les malformations musculaires et squelettiques, quand d'autres considéraient uniquement les anomalies squelettiques.

Nous avons extrait et analysé les gènes impliqués dans les 5 études citées (36) (37) (38) (39) (40). Au total, nous avons retenu 249 diagnostics étiologiques (cf annexe 1). Les gènes impliqués pour ces 249 fœtus ont été regroupés par grande catégorie de fonction cellulaire (Gene Ontology_Biological Process). Le tableau 6 présente les fonctions cellulaires les plus touchées à l'origine de ces malformations fœtales :

Tableau 6: Fonction cellulaire des gènes impliqués dans les malformations fœtales.

Fonction cellulaire	% d'atteinte au sein de la cohorte de 249 fœtus
Voies de signalisation et récepteurs cellulaires (dont voie RAS)	24,10% (5,22%)
Protéines du cil primaire	19,28%
Collagènes et autres protéines de la matrice extracellulaire	10,04%
Métabolisme énergétique	8,03%
Métabolisme de l'ADN	8,03%
Facteurs de transcription	6,83%
Actine/myosine	5,22%
Tubuline et microtubule	3,61%
Métabolisme calcique	3,61%
Divers	3,21%
Métabolisme de l'ARN	2,81%
Métabolisme protéique	2,81%
Canaux ioniques	2,41%

On retrouve parmi les plus représentés les gènes impliqués dans diverses voies de signalisation, dont la voie RAS (24,10%), de gènes impliqués dans la genèse du cil primaire (19,28%), et les gènes liés aux collagénopathies (10,04%). Parmi les gènes identifiés chez ces fœtus, certains sont récurrents : ceux retrouvés trois fois ou plus sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7: Gènes représentés 3 fois ou plus dans la cohorte de 249 fœtus extraits des 5 articles (annexe 1).

Gènes	Cas positifs	Pathologie OMIM associé
KMT2D	9	Syndrome de Kabuki OMIM#147920
PTPN11	6	Syndrome de Noonan OMIM#163950, Syndrome de Noonan avec lentigines multiples OMIM#151100, Métachondromatose OMIM#156250
RYR1	6	Syndrome de King-Denborough OMIM#619542, Myopathie avec ophtalmoplégie OMIM#255320, Pathologie neuromusculaire avec fibres 1 uniformes OMIM#117000
CHD7	5	syndrome CHARGE OMIM#214800
COL1A1	5	Syndrome d'Ehlers-Danlos de type 1 OMIM#619115, Ostéogénèse imparfaite de type 1 OMIM#166200, de type 2 OMIM#166210, de type 3 OMIM#259420, de type 4 OMIM#166220
FGFR3	5	Achondroplasie OMIM#100800, Syndrome CATSHL OMIM#610474, Syndrome de Crouzon OMIM#612247), Hypochondroplasie OMIM#146000, Syndrome LADD OMIM#149730, Syndrome Muenke OMIM#602849, SADDAN OMIM#616482, Dysplasie thanatophore de type 1 OMIM#187600 et de type 2 OMIM#187601
CHRNA3	4	Syndrome des ptérygius multiples OMIM#253290, Syndrome Escobar OMIM#265000
FLNA	4	Dysplasie cardiaque valvulaire OMIM#314400, Syndrome de l'intestin court congénital OMIM#3000048, Dysplasie frontométaphysaire OMIM#305620, Syndrome de Melnick-Needles OMIM#309350, Syndrome otopalatodigital de type 1 OMIM#311300 et de type 2 OMIM#304120, Dysplasie osseuse terminale OMIM#300244
RAPSN	4	Myasthénie congénitale OMIM#616326, Akinésie fœtale OMIM#618388
RIT1	4	Syndrome de Noonan OMIM#615355
TMEM67	4	Syndrome de Joubert OMIM#610688, Syndrome de Meckel OMIM#607361, Syndrome de Bardet-Biedl OMIM#615991, Néphronophtose OMIM#613550 COACH syndrome OMIM#216360
C5orf42	3	Syndrome de Joubert OMIM#614615, Syndrome orofaciodigital OMIM#277170
DYNC2H1	3	Côtes courtes thoraciques dysplasiques avec ou sans polydactylie OMIM#613091
FLNB	3	Atélostéogénèse de type 1 OMIM#108720 et de type 3 OMIM#108721, Dysplasie de Boomerang OMIM#112310, Syndrome de Larsen OMIM#150250, Synostose spondylocarpotarsale OMIM#272460
PIEZO1	3	Malformation lymphatique OMIM#616843, œdème périnatal et/ou stomotocytose héréditaire OMIM#194380
SOS1	3	Syndrome de Noonan OMIM#610733
TUBA1A	3	Lissencéphalie de type 3 OMIM#611603

Parmi les gènes les plus fréquents mutés en période prénatale, on retrouve KMT2D (9 récurrences), PTPN11 et RYR1 (6 récurrences), puis CHD7, COL1A1 et FGFR3 (5 récurrences).

Les phénotypes fœtaux sont décrits dans le tableau en annexe 1.

Enfin, nous avons étudié la répartition des différents modes de transmission parmi les diagnostics positifs au sein de ces 249 fœtus (Tableau 8) :

Tableau 8: Mode de transmission des pathologies observées dans la cohorte de 249 cas positifs.

Mode de transmission	Représentation parmi les 249 cas positifs (%)
Autosomique dominant	53%
Autosomique récessif	41%
Récessif lié à l’X	5%
Dominant lié à l’X	1%

On observe que plus de la moitié des pathologies sont autosomiques dominantes (53%), suivi par les pathologies autosomiques récessives (41%), puis dans une moindre mesure les pathologies liées à l’X récessives (5%) et dominantes (1%). Parmi les pathologies autosomiques dominantes ou dominantes liées à l’X, le caractère *de novo* des variations n’était pas toujours précisé (cf annexe 1).

5. Objectifs principaux du protocole PRENATEX et travail réalisé dans le cadre de cette thèse

Le protocole PRENATEX a pour objectif principal d’étudier l’apport de l’analyse par séquençage haut débit sur un ensemble d’indications prénatales sélectionnées. Les critères cliniques d’inclusion retenus dans cette étude ont été sélectionnés sur plusieurs critères :

- Ils présentent un faible taux diagnostique par l’ACPA.
- Les signes sont spécifiques et non ambigus de ces lors du bilan morphologique par échographie notamment.
- Le rendement diagnostique attendu est de plus de 25% en fonction des données de la littérature et de l’estimation des experts.

Dans le cadre de ma thèse, j'ai réalisé un bilan des 37 premières inclusions sur l'ensemble des 80 qui seront effectuées. Le rendement diagnostique, les analyses des cas positifs et avec des variants de signification clinique incertaines ont été décrits et comparés à la littérature. J'ai également réalisé une analyse du délai de réalisation de l'analyse par exome afin de proposer des axes d'amélioration pour la réalisation de cette analyse. J'ai également réalisé une comparaison de l'approche par panel de gènes sélectionnés bioinformatiquement versus exome total pour déterminer la meilleure approche diagnostique.

Matériels et méthodes

I. Construction de la cohorte

Dans cette étude comparative croisée, des patientes ont été recrutées de manière prospective via les CPDPN des 10 centres d'inclusion concernés en France (Strasbourg-Mulhouse, Besançon, Nancy, Reims, Dijon, La Pitié-Salpêtrière, Necker, Toulouse, Rennes, Lyon).

1. Critères d'inclusion

- Grossesse en cours entre 12 et 34 SA
- Mise en évidence d'une malformation fœtale dans les indications retenues
- Couple âgé d'au moins 18 ans au moment de la signature du consentement, et affilié à un régime de protection sociale d'assurance maladie.
- ADN fœtal et des deux parents disponibles pour l'analyse par exome (1 µg minimum).
- Absence d'anomalie génique ou chromosomique déjà connue en lien avec les signes échographiques.
- Possibilité de donner au couple des informations éclairées et de recueillir leur consentement écrit (absence de situation de sauvegarde de justice, de tutelle ou curatelle d'un membre du couple).
- Absence d'aneuploïdies sur les chromosomes 13/18/21 et X (recherche systématique par PCR ou FISH).

2. Indications cliniques retenues

2.1. Anomalies cérébrales

- Hypoplasie vermienne hors Dandy Walker. Elle pouvait être isolée ou en association avec d'autres atteintes cérébrales (microcéphalie, lissencéphalie, etc.). Les images étaient revues par le centre expert dans ces pathologies (Trousseau)
- Anomalie de la gyration: retard de la gyration avec microcéphalie associée. Les images étaient relues par un praticien expert à Strasbourg en cas d'atteinte modérée ou focale.
- Anomalie de la ligne médiane, isolée ou syndromique, hors trisomie 13. L'atteinte pouvait être une agénésie du corps calleux ou une holoprosencéphalie alobaire, semi lobaire, ou lobaire. Les images étaient revues par le centre expert dans ces pathologies (Rennes).

2.2. Anomalies ophtalmologiques

- Microphthalmie sévère unilatérale ou bilatérale
- Hyperplasie du vitrée

2.3. Anomalies rénales évocatrices d'une ciliopathie

Reins hyperéchogènes isolés ou syndromiques, sans anomalies des voies urinaires associées

2.4. Hygroma coli ou anasarque généralisée du premier trimestre non régressifs

2.5. Syndrome polymalformatif

Incluant au moins une malformation majeure et un autre signe échographique évocateur d'un syndrome génétique sous-jacent (malformation majeure, malformation mineure, hydramnios, etc.).

Tableau 9: Expertises cliniques et biologiques par critère d'inclusion.

Critères d'inclusion	Clinicien expert	Expertise clinique nécessaire avant l'inclusion	Biologiste expert	Liste de gènes pour le filtre bioinformatique	Taux de diagnostic attendu (données des laboratoires experts)
Hypoplasie vermiennne	Dr Stéphanie Valence	Oui	Dr Lydie Burglen	Environ 200	inconnu
Anomalie de la gyration	Pr Vincent Laugel	Oui en cas d'atteinte focale	Dr Bénédicte Gerard	Environ 80	30-50 %
Anomalies de la ligne médiane hors agénésie du corps calleux	Pr Sylvie Odent	Oui sauf en cas de forme alobaire	Dr Véronique David, Dr Christèle Dubourg	Environ 30	> 15 %
Agénésie du corps calleux isolée ou syndromique	Pr Vincent Laugel,	Non	Dr Bénédicte Gerard	liste SYS-ID	20-25%
Microphthalmies	Pr Patrick Calvas, Pr Hélène Dollfus	Oui	Dr Nicolas Chassaing	Environ 40	> 25 %
Hyperplasie du vitrée	Pr Patrick Calvas, Pr Hélène Dollfus	Oui	Dr Nicolas Chassaing	Environ 20	> 25 %
Gros reins hyperéchogènes sans anomalie des voies urinaires	Dr Laurence Heidet	Non	Dr Laurence Michel-Calemard, Dr Heidet, Dr Jean Muller, Pr Tania Attié-Bittach	Environ 40	> 25 %
Hygroma coli ou anasarque généralisée	Dr Elise SCHAEFER	Non	Dr Bénédicte gérard	OMIMome	?
Syndrome polymalformatif	Dr Elise SCHAEFER	Oui	Dr Bénédicte gérard	OMIMome	?

II. Extraction de l'ADN et exclusion d'une contamination materno-foetale

L'ADN des parents a été extrait à partir d'un prélèvement sanguin. Lorsque l'ADN était extrait à Strasbourg, l'extraction était réalisée sur le Qia symphony selon les recommandations du fournisseur. L'ADN foetal issu de villosités chorales ou de liquide amniotique était extrait à l'aide d'un kit Qiagen tissu. La quantité d'ADN extraite était ensuite dosée à l'aide d'un spectrophotomètre Nanodrop. L'absence de contamination

materno-foetale était vérifiée à l'aide du kit Elucigen ou Powerplex, selon les indications du fournisseur.

III. Séquençage de l'exome en trio

L'analyse par exome était réalisée au Laboratoire de Diagnostic Génétique, de l'hôpital de Strasbourg. Les séries sont organisées de façon à passer 3 fœtus en trio soit 9 individus par série. L'analyse par exome était réalisée en utilisant le kit Twist et sur un design v7 de 48 Mb. Les échantillons étaient analysés sur un séquenceur NextSeq550 présent au laboratoire de Strasbourg sur un kit High outputv2.0 d'Illumina (2*75 pb). Ce kit permet la génération de 400 Mb de reads et 120 G de bases.

1. Préparation de la librairie

- Fragmentation enzymatique à l'aide du Twist *Library Preparaton EF Kit 1*. L'ADN à étudier est dilué dans ce mélange d'enzymes et placé au thermocycleur pendant 22 minutes à 32°C, permettant d'obtenir des fragments d'une longueur comprise entre 300 et 400 pb. Les enzymes sont ensuite inactivées en augmentant la température à 65°C.
- End-Repair et A-Tailing: quelques nucléotides sont ajoutés pour rendre franches les extrémités cohésives des fragments obtenus, ainsi qu'une "queue poly-A".
- Ligation des adaptateurs universels aux extrémités poly-A.
- Amplification pré-capture: à l'aide d'amorces complémentaires des adaptateurs et comprenant les séquences index permettant d'identifier les patients ainsi que les extrémités P5 et P7 qui leur permettront de se lier à la flowcell.
- Purification des fragments d'intérêt à l'aide de billes magnétiques.

- Vérification des librairies pré-capture sur bioanalyzer: un pic uniforme entre 375 et 425 pb doit être présent, rendant compte de la bonne longueur des fragments obtenus. Une quantité d'ADN de 80 ng/ μ L est nécessaire.
- Pool des librairies: 9 patients par run, soit 3 fœtus et leurs parents. Les ADN sont réunis en quantité équimolaire.
- Hybridation de sondes complémentaires des régions d'intérêt à séquencer (exons codants pour l'exome) marquées à la biotine.
- Capture des librairies par liaison de billes de streptavidine à la biotine.
- Amplification post-capture: chaque fragment est cloné afin d'amplifier le signal lors du séquençage.

2. Clusterisation

- Les fragments sont hybridés à la flowcell via les adaptateurs à leurs extrémités.
- Plusieurs cycles de PCR en ponts vont permettre d'augmenter la quantité d'ADN à séquencer, et regrouper les différents fragments en clusters sectorisés sur l'ensemble de la flowcell.

3. Séquençage massif en parallèle

- Le brin complémentaire de chaque fragment hybridé sur la flowcell est synthétisé. À chaque incorporation d'un nucléotide, un signal est détecté sous forme de fluorescence. À la fin du séquençage, chaque fragment a été séquençé en parallèle. Ce séquençage permet d'obtenir les séquences d'intérêt de l'ensemble de l'exome, sous forme de signaux de fluorescence. L'ensemble des données est enregistré dans un fichier .bcl

4. Analyse bioinformatique

A l'issue du séquençage les reads générés (400 millions de reads) sont analysés sur le pipeline STARK développé aux HUS. Ce pipeline permet de traiter les données brutes issues du séquençage de l'exome afin de mettre en évidence les variants potentiellement pathogènes. Les différentes étapes sont résumées ci-dessous.

- Démultiplexage des reads permettant de rattacher chaque read lu à chaque patient.
- Génération d'un score de qualité des séquences (phred) et filtrage des séquences de qualité inférieure à un seuil fixé.
- Alignement des reads sur le génome complet: positionnement des lectures de séquences générées par rapport à la séquence de référence grâce à un outil, BWA. Un fichier .bam est obtenu.
- Identification des variations de séquences entre celle générée et celle de référence. Grâce à un outil, GATK, pour les variants ponctuels.
- Vient ensuite l'étape de call des variants, pour les variants ponctuels (SNV, indels) grâce à haplotypcaller et genotypcaller. Ces informations sont réunies dans un fichier .vcf contenant les variants retenus comme "vrai positifs".
- Annotation des variants ponctuels grâce à Varank: réunion de toutes les informations disponibles concernant chacun des variants identifiés, et annotation de ces derniers en y ajoutant des informations permettant de les hiérarchiser en fonction de leur risque de pathogénicité (calcul de score, comparaison à des bases de données, etc.). Ces informations permettront aux biologistes d'analyser leur caractère pathogène en appliquant des filtres permettant de les trier et de les prioriser.
- Pour les variations du nombre de copies (CNV) CANOES normalise les profondeurs de séquençage de l'ensemble des patients du run à partir des fichiers .bam pour ensuite

comparer les différences de profondeur à des positions données, et détecter d'éventuels gains ou pertes de copies de segments génomiques. Les remaniements détectés sont ensuite annotés par l'algorithme AnnotSv.

Dans un premier temps, l'analyse des variants se limitait à ceux trouvés dans un panel de gènes choisi en fonction de l'indication d'inclusion de chaque patient (panel bioinformatique). Ces listes de gènes ont été sélectionnées puis validées par chaque laboratoire expert et les filières de soins concernées. Une deuxième analyse était ensuite étendue à l'ensemble de l'exome.

Pour l'analyse des fœtus avec polymalformations, hygroma colli persistant et anasarques, le panel bioinformatique choisi a été l'OMIMome (ensemble des gènes morbides de la base de données OMIM). Pour l'analyse des fœtus avec agénésie du corps calleux, la liste Sys NDD a été utilisée.

Tableau 10: gènes sélectionnés dans chaque panel bioinformatique.

Liste des gènes Hypoplasie Vermienne

AHI1	CSP1	NPHP1	SNX14
AMPD2	EMC1	OFD1	SPTBN2
ARL13B	ERCC6	OPHN1	STXBP1
ARX	EXOSC3	PCLO	TCTN1
ATP2B3	EXOSC8	PDYN	TCTN2
B9D1	FKRP	PIGS	TCTN3
B9D2	FKTN	PIGT	THOC2
BRAT1	FOXC1	PLA2G6	TMEM107
BRF1	GOSR2	PMM2	TMEM138
C2CD3	GPR56	PMOMT	TMEM17
C5ORF42	GPSM2	POMGNT1	TMEM216
CACNA1A	GRID2	POMT1	TMEM231
CACNA1G	GTDC2	POMT2	TMEM237
CACNA2D2	IFT172	PRKCG	TMEM240
CASK	INPP4A	PRUNE1	TMEM67
CC2D2A	INPP5E	PTF1A	TSEN2
CCDC22	ISPD	RARS2	TSEN34
CEP104	ITPR1	RELN	TSEN54
CEP120	KCNC3	ROBO3	TUBA1A
CEP290	KIAA0556	RPGRIP1L	VLDLR
CEP41	KIAA0586	SACS	VRK1
CHD7	KIF1A	SIL1	WDR73
CHMP1A	KIF7	SKOR2	WDR81
CLP1	LAMA1	SLC2A1	WNT1
COQ8A	LARGE	SLC9A1	ZIC1
CPLANE1	MKS1	SLC9A6	ZIC4

Liste des gènes gros reins hyperéchogènes sans anomalie des voies urinaires

AHI1	CEP41	KIAA0586	TMEM138
ALMS1	CEP83	KIF14	TMEM216
ANKS3	CSP1	LZTFL1	TMEM231
ANKS6	DCDC2	MAPKBP1	TMEM237
ARL13B	DDX59	MKKS	TMEM67
ARL6	DNAJB11	MKS1	TRAF3IP1
B9D1	DYNC2H1	NEK1	TRIM32
B9D2	DZIP1L	NEK8	TTC21B
BBIP1	EVC	NPHP1	TTC8
BBS1	EVC2	NPHP3	WDPCP
BBS10	EXOC4	NPHP4	WDR34
BBS12	FAN1	OFD1	WDR35
BBS2	GANAB	PDE6D	WDR60
BBS4	GLIS2	PKD1	XPNPPEP3
BBS5	HNF1B	PKD2	ZNF423
BBS7	IFT122	PKHD1	
BBS9	IFT140	RPGRIP1L	
C8orf37	IFT172	SCLT1	
C2CD3	IFT27	SDCCAG8	
PCARE	IFT43	SLC41A1	
CPLANE1	IFT80	TBC1D32	
CC2D2A	IFT81	TCTN1	
CEP164	INPP5E	TCTN2	
CEP19	INVS	TCTN3	
CEP290	IQCB1	TMEM107	

Liste des gènes anomalies de la ligne médiane hors agénésie du corps calleux

DISP1	SIX3
DLL1	SUFU
FGF8	TGIF1
FGFR1	ZIC2
FOXH1	
GLI2	
NODAL	
SHH	

Liste des gènes anomalie de la giration

ACTB	EML1	NEDD4L	SNAP29
ACTG1	EOMES	NPRL3	TBC1D23
ADSL	ERMARD	NSDHL	TBR2
AKT3	EXOSC3	OCN	TOE1
AMPD2	EXOSC8	PAFAH1B1(LIS1)	TSEN15
ARFGEF2	EZH2	PAX6	TSEN2
ARX	FAT4	PCLO	TSEN34
ASNS	FH	PDHA1	TSEN54
B3GALNT2	FIG4	PIK3CA	TUBA1A
B4GAT1	FKRP	PIK3R2	TUBA8
CASK	FKTN	POMGNT1	TUBB(TUBB5)
CCND2	FLNA	POMGNT2	TUBB2B
CDK5	FOXG1	POMK	TUBB3
CDKL5	GMPPB	POMT1	TUBG1
CHD7	GPR56	POMT2	VLDR
CHMP1A	GRIN1	PTEN	VP53
CLP1	K1AA1279	RAB18	VRK1
COL18A1	KIAA1109	RAB3GAP1	WDR62
CRPPA (ISPD)	KIF2A	RAB3GAP2	WDR81
CUL4B	KIF5C	RARS2	
DAG1	LARGE1	RELN	
DCHS1	LRP2	RTTN	
DCX	MAST1	RXYLT1 (TMEM5)	
DEPDC5	MTOR	SEPSECS	
DYNC1H1	NDE1	SLC25A46	

Liste des gènes anomalie oculaire (microphthalmie et hyperplasie du vitré)

ABC86	COL4A1	FRS2	MSX2	PRSS56	SOX14
ACTB	COX7B	FZD4	MYOC	PTCH1	SOX2
ACTG1	CPAMD8	FZD5	MYRF	PXDN	SOX21
ADAMTS10	CREBBP	GALT	NAA10	RAB18	SRD5A3
ADAMTS17	CRYAA	GDF3	NDP	RAB3GAP1	STRA6
ADAMTS18	CRYAB	GDF6	NDUFB11	RAB3GAP2	TBC1D20
AHR	CRYBA1	GJA1	NHS	RARB	TEK
ALDH1A3	CRYBB1	GJA8	NOTCH1	RAX	TENM3
ATOH7	CRYBB2	HCCS	NUP188	RBP4	TFAP2A
B3GALTL	CRYBB3	HESX1	OCL	SALL1	TMEM98
BCOR	CRYGD	HMGB3	OTX2	SALL2	TMEM98
BEST1	CYP1B1	HMX1	PACS1	SEMA3E	TMX3
BFSP1	CYP27A1	HSF4	PACS1	SHH	TRIM44
BFSP2	EDNRB	IGBP1	PAX2	SIL1	VAX1
BHLHE40	EP300	IPO13	PAX3	SIMO	VAX2
BMP4	EPHA2	ITPR1	PAX6	SIX3	VCAN
BMP7	EYA1	LARGE1	PDE6D	SIX6	VIM
C12orf57	FBXW11	LIM2	PIGL	SLC16A12	VRK2
CAPN15	FNBP4	LRP5	PITX2	SLC25A24	VX2
CDH2	FOXC1	LTBP2	PITX3	SLC38A8	WDR37
CENPF	FOXC2	MAB21L2	POMGNT1	SLC38A8	WNT7b
CHD7	FOXE3	MAF	POMK	SMCHD1	WT1
CHMP4B	FRAS1	MFRP	POMT2	SMO	YAP1
CHRD1	FREM1	MIP	PORCN	SMOC1	ZEB2
CNBP	FRMD7	MITF	PQBP1	SOX10	ZIC5

Liste des gènes anomalies du corps calleux :

Liste de 2788 gènes connus comme responsable de déficience intellectuelle regroupés dans la base de données SysNDD.

Liste SysNDD : <https://sysnnd.dbmr.unibe.ch/table/overview>

Liste des gènes syndrome polymalformatif et hygroma coli/ anasarque :

Cette liste contient l'ensemble des gènes référencés par OMIM comme responsable de pathologies (gènes OMIM morbides), soit 4692 gènes.

Liste OMIMome : <https://www.omim.org/>

La classification des variants retenus après filtration était effectuée selon les procédures en vigueur dans le laboratoire.

Tout variant probablement pathogène (classe 4) ou pathogène (classe 5) était contre expertisé avant rendu par le laboratoire expert et par le clinicien expert.

5. Filtration des variants

Toute analyse des données de séquençage débutait par un contrôle de l'identitovigilance.

Pour cela, différents SNP choisis ont été génotypés par PCR à l'aide de sondes Taqman en parallèle de leur analyse sur les données de l'exome.

Les SNP étudiés étaient choisis en fonction de leur localisation, 4 sur les autosomes et un sur les gonosomes (SRY), et leur MAF proche de 0,5 dans la population française.

Une fois les données des deux méthodes disponibles, les différents allèles étaient comparés aux différents loci choisis. Ainsi, cette étude permet de réduire le risque que deux individus différents aient le même profil sur l'ensemble de ces loci à 3% ($0,5^5$). La concordance du trio fœtus/ parents était, elle, vérifiée par l'observation du nombre de variations de novo à l'issue de l'analyse en trio.

L'analyse des variants retenus comme potentiellement pathogènes à l'issue du traitement bioinformatique des données de séquençage. Pour cela divers filtres sont appliqués manuellement, afin de diminuer le nombre de variants et ne retenir que les plus à risque d'être pathogènes.

Dans un premier temps, on applique les filtres de bases permettant d'éliminer les variants les plus fréquents dans la population générale et les faux positifs. Pour faire cela, étaient éliminés les variants rapportés dans GnomAD avec une fréquence supérieure à 1%, et ceux retrouvés dans moins de 20% des reads (VAF < 0,20, variant allelic frequency)

De la même façon, un filtre de fréquence est appliqué sur la base de données interne locale. Cette base contenant à ce jour les données de séquençage d'environ 300 patients (cas index et apparentés), ce filtre nous permet de retenir un variant retrouvé jusqu'à 6 fois parmi ces derniers (seuil de 2% fixé), nous permettant d'éliminer les variants faux positifs et les variations fréquentes dans la population française.

Une fois ces filtres appliqués, nous passons en moyenne de 22 000 à 1 000 variants.

L'analyse portait ensuite dans un premier temps sur la liste de gènes ciblés par indications échographiques. Pour ensuite se poursuivre sur l'ensemble des gènes connus, qu'un variant pathogène ait été retenu ou non lors de l'analyse du panel de gènes ciblés.

Les variants étaient ordonnés par ordre décroissant de score Varank (cf Geoffroy et al), et étaient ensuite analysés par mode d'héritabilité:

- Variants de novo: Autosomique dominants ou liés à l'X.
- Variants récessifs: hétérozygotes composites ou homozygotes, filtre de porteurs homozygotes (allèle Hom count < 1 dans la base de données GnomAD).
- Variants liés à l'X: hétérozygotes ou hémizygotes.
- Variants dominants transmis, avec application d'un filtre de porteurs hétérozygotes (variation pathogène connue ou allèle het count < 10 dans GnomAD) avec des gènes AD connus dans OMIM et impact fort sur la protéine (faux sens prédit délétère, stop, épissage ...)

Ne sont pas explorés l'ADN mitochondrial, les remaniements équilibrés, éléments mobiles, amplifications de triplets.

6. Méthode de classement des variants filtrés

Afin de statuer sur le caractère pathogène d'un variant, il convient de l'analyser en se posant deux questions majeures. Quel est l'impact de ce variant sur la protéine produite ? Et l'altération de la protéine en question peut-elle expliquer les symptômes présentés par le patient ? L'analyse des variants qui aura donc pour objectif de répondre à ces questions, peut être décomposée en plusieurs étapes.

Une manière de répondre à ces questions est d'observer la répartition des variants déjà décrits dans ce gène et leur :

- Nature
- Localisation
- Effet sur la transcription/ traduction

6.1. Analyse de la nature du variant

Un variant ponctuel (substitution, insertion, délétion) peut entraîner des conséquences diverses selon sa localisation. Il convient donc de réfléchir aux conséquences possibles sur les différentes étapes permettant de produire la protéine finale (transcription, traduction).

S'il se situe dans un exon codant, quelle est sa localisation dans la protéine traduite et quelle altération sur celle-ci ?

- Anomalie de l'initiation de la traduction (absence de protéine, utilisation d'une méthionine alternative)
- Quelle conséquence sur l'acide-aminé concerné ? Aucun changement (Mutation synonyme), remplacement d'un acide-aminé par un autre (faux sens), remplacement d'un acide aminé par un codon stop (non-sens), l'insertion ou la délétion entraîne-t-elle un décalage du cadre de lecture ? (frameshift, inframe).

- L'ARN mutant transcrit sera-t-il par la suite traduit ? (RNA decay)
- Anomalie de la fin de la traduction, anomalie de la polyadénylation, etc.
- Localisation dans la protéine : domaine fonctionnel, domaine conservé.

La variation de séquence aura-t-elle un effet sur l'épissage de l'ARN transcrit:

- Création/abolition d'un site 3' ou 5' d'épissage
- Altération d'ESE/ESS ou d'ISE/ISS: saut d'exon
- Anomalie du site de branchement
- Anomalie de stabilité de l'ARNm (microRNA dans la partie 3'UTR ou formation d'une tige/boucle dans la partie 5'UTR)

La variation aura-t-elle un impact sur la transcription ? Il convient de s'attacher à observer si elle se situe au niveau d'un site :

- Promoteur
- Silencer/enhancer

Finalement, l'ensemble des altérations peut avoir différentes conséquences sur la fonction de la protéine:

- Perte de fonction de la protéine
- Gain de fonction de la protéine
- Effet dominant négatif

6.2. Recherche du variant dans la littérature

Variation déjà rapportée chez des patients :

- Variant rapporté comme pathogène dans une des bases de données réputées de variants classés. ClinVar, HGMD,
- Phénotype compatible avec celui du patient?

- Hérité compatible? Parent porteur sain ou de novo.

Population saine: utilisation de la base GnomAD

Variante déjà rapporté en population générale?

A quelle fréquence?

6.3. Etude familiale selon le mode d'hérité

L'étude familiale, moléculaire pour les deux parents, ainsi que la recherche d'antécédents dans la famille plus large, et l'observation des éventuels premiers enfants du couple peut nous aider à interpréter des variants potentiellement pathogènes. Ainsi leur ségrégation selon leur mode d'hérité est informative.

Autosomique récessif:

- Fœtus homozygote, hérité des deux parents si apparentés.
- Fœtus hétérozygote composite, hérité d'un parent + de novo ou hérité de chacun des parents
- Signes a minima chez les parents? Si perte de fonction allèle hypomorphe
- Variants en trans: argument patho. Argument bénin si en cis.

Autosomique dominant:

- Fœtus hétérozygote, souvent de novo si parents sains mais possibilité de variation transmise par un parent sain (pénétrance incomplète)

Récessif lié à l'X:

- Mère asympto/paucisymptomatique parfois
- Notions de garçons atteint dans la famille?

6.4. Etudes fonctionnelles

Pour finir, l'effet de variations de séquence sur la protéine peut être analysé à l'aide d'études fonctionnelles :

Outils de prédiction : outils bioinformatiques, permettant la modélisation et la prédiction de l'effet fonctionnel de variations de séquences. Certains algorithmes permettent par exemple de prédire l'effet d'une mutation sur l'épissage, ou encore d'évaluer l'effet fonctionnel du remplacement d'un acide-aminé par un autre.

Données expérimentales: démonstration in vitro des propriétés de certains variants sur la protéine (activation, perte de fonction...)

Résultats

I. Analyse du rendement global de l'exome en prénatal

Le séquençage de l'exome en trio a permis d'étudier l'ensemble des régions codantes des gènes connus du génome humain dans une cohorte de 37 fœtus sélectionnés sur des groupes d'indications prénatales suivantes : anomalies du système nerveux central (anomalie de la giration, hypoplasie vermienne), gros reins hyperéchogènes évocateurs d'une ciliopathie, polymaformations, hygroma colli persistant, microphthalmie ou hyperplasie du vitrée).

Parmi ces 37 familles,

- 11 diagnostics étiologiques ont été établis avec 14 variants pathogènes ou probablement pathogènes (classe 4, 5 ACMG) dont 5 de transmission autosomique dominant, et 9 de transmission autosomique récessifs
- Pour 5 familles, un variant de signification clinique inconnue (classe 3 ACMG) a été retrouvé, l'un en association avec un variant pathogène (*TRIP4* et *MAST1*).
- Enfin dans 22 familles, aucun diagnostic n'a pu être établi.

Ainsi, le rendement global de cette étude est de 30 % (11/37) de taux de diagnostic auquel il faut ajouter 8 % (3/37) de diagnostic incertain additionnel avec identification d'un variant de classe 3 ACMG

II. Analyse du rendement de l'exome en prénatal par indication

Tableau 11: Analyse du rendement de l'étude par indication.

Anomalie écho	Nombre inclusion	Cas avec diagnostic étiologique	Gènes impliqués	Rendement diagnostic (%)	VSI	Gène VSI	Rendement VSI (%)
Anomalies SNC	18	5	PLK4, ASPM, ZIC2, PIK3R2, DYNC1H1	28	1	TUBB	6
Anomalies rénales évocatrices de ciliopathies	11	3	PKD1, CEP290, BBS1	27	3	PKD1, PKD2	27
Syndrome polymalformatif	4	1	CHD7	25	0		0
Hygroma coli persistant	3	2	TRIP4, LZTR1	67	1	MAST1	33
Microphtalmie ou hyperplasie du vitré	1	0		0	0		0
Total	37	11		30	5		16

Le tableau 11 présente le rendement diagnostic obtenu dans chaque grand groupe d'indications.

- 18 fœtus ont été inclus pour anomalies du système nerveux central. Nous rapportons cinq cas positifs avec des variants pathogènes dans les gènes PLK4, ASPM, ZIC2, PIK3R2 et DYNC1H1, soit un rendement diagnostic de 28% (5/18). Un variant de signification incertaine a été mis en évidence dans le gène *TUBB* chez un cas dans cette indication, soit 6% (1/18) des patients inclus.
- 11 fœtus ont été inclus devant des reins hyperéchogènes à l'échographie : un diagnostic de ciliopathie a été posé chez trois d'entre eux, avec variations pathogènes dans les gènes BBS1, CEP290 et PKD1, portant le rendement diagnostic à 27% (3/11) dans cette indication. Trois variants de signification incertaines ont été rapportés parmi ces onze patients (dont un chez le patient pour qui un diagnostic de polykystose autosomique dominante a été porté), soit chez 27% d'entre eux.

- 4 fœtus ont été inclus suite à la découverte d'un syndrome polymalformatif, un cas positif est rapporté comme porteur d'un variant pathogène dans le gène CHD7, portant le rendement diagnostique à 25% (1/4).
- 3 fœtus ont été inclus pour hygroma coli. Des variants pathogènes ont été retrouvés chez deux d'entre eux, dans les gènes TRIP4 et LZTR1, portant le rendement diagnostique à 67%. Un variant de signification incertaine (MAST1) a été retrouvé chez un patient porteur de variants pathogènes dans le gène TRIP4.
- Enfin, un fœtus a été inclus pour microphthalmie, les analyses sont revenues négatives chez ce dernier.

III. Analyse des variations identifiées dans cette cohorte

Tableau 12: Variants pathogènes et de signification incertaine mis en évidence dans notre cohorte.

Patient	Gène	Panel vs WES	Statut	NM_	c.	p.	Classe	Transmission
1	PKD1	Panel	Hétérozygote	NM_001009944.2	c.2534T>C	p.(Leu845Ser)	5	AD <i>de novo</i>
	PKD1	Panel	Hétérozygote	NM_001009944.2	c.11602A>G	p.(Thr3868Ala)	3	AD transmis (mère)
2	PIK3R2	WES	Hétérozygote	NM_005027.3	c.1054T>C	p.(Phe352Leu)	4	AD <i>de novo</i>
3	ASPM	WES	Hétérozygote composite	NM_018136.4	c.3130dup	p.Thr1044Asnfs*19	5	AR transmis (père)
	ASPM	WES	Hétérozygote composite	NM_018136.4	c.6919C>T	p.Gln2307*	5	AR transmis (mère)
4	CEP290	Panel	Hétérozygote composite	NM_025114.3	c.5493del	p.Ala1832Profs*19	5	AR transmis (père)
	CEP290	Panel	Hétérozygote composite	NM_025114.3	c.1078C>T	p.Arg360*	5	AR transmis (mère)
5	ZIC2	Panel	Hétérozygote	NM_007129.5	c.998_999delinsCT	p.(Phe333Ser)	4	AD <i>de novo</i>
6	DYNC1H1	Panel	Hétérozygote	NM_001376.5	c.1738G>A	p.(Glu580Lys)	5	AD <i>de novo</i>
7	PLK4	WES	Hétérozygote composite	NM_014264.5	c.1299_1303del	p.(Phe433Leufs*6)	5	AR transmis (mère)
	PLK4	WES	Hétérozygote composite	NM_014264.5:	c.2806A>C	p.(Thr936Pro)	4	AR transmis (père)
8	TUBB	WES	Hétérozygote	NM_001293212.1	c.421C>T	p.(Arg141Trp)	3	AD transmis (mère)
9	PKD1	Panel	Hétérozygote	NM_001009944.2	c.11948T>A	p.Leu3983Gln	3	AD transmis (père)
10	PKD2	Panel	Hétérozygote	NM_000297.4	c.2725G>C	p.(Val909Leu)	3	AD <i>de novo</i>
11	TRIP4	WES	Homozygote	NM_016213.4	c.832C>T	p.(Arg278*)	5	AR transmis (mère + père)
	MAST1	WES	Hétérozygote	NM_014975.2	c.4423dup	p.Arg1475Profs*76	3	AD <i>de novo</i>
12	BBS1	Panel	Homozygote	NM_024649.4	c.1169T>G	p.Met390Arg	5	AR transmis (mère + père)
13	CHD7	Panel	Hétérozygote	NM_017780.4	c.2097-2A>G	p.?	4	AD <i>de novo</i>
14	LZTR1	Panel	Homozygote	NM_006767.4	c.1942G>T	p.(Gly648Cys)	4	AR transmis (mère + père)

Parmi les variants de classe 4 ou 5 ACMG identifiés,

- 5 étaient présents dans des gènes responsables de pathologie de transmission autosomique dominante, tous *de novo*
- 9 variants dans des gènes autosomiques récessifs portés par 6 patients différents (3 patients hétérozygotes composites). Ces variants étaient transmis par les parents chacun porteurs à l'état hétérozygote
- Aucune pathologie liée à l'X n'a été diagnostiquée.

Parmi les 5 variants de classe 3 ACMG identifiés, tous sont présents sur des gènes de transmission autosomique dominante

- 3 variants de signification incertaine sont hérités d'un parent sain (*TUBB*, et deux fois *PKD1*)
- 2 sont *de novo* (*PKD2*, *MAST1*)

IV. Description des foetus présentant des variations pathogènes ou des variants de signification incertaine

1. Anomalies du système nerveux central

1.1. Variant classe 4 dans le gène *PIK3R2* (Patient 2)

Ce patient a été inclus devant la découverte à 22 SA d'une hypoplasie vermienne, avec suspicion de kyste arachnoïdien ou kyste de la poche de Blacke et une ventriculomégalie unilatérale gauche. D'autres signes étaient présents : un périmètre crânien supérieur au 97^e percentile, une veine ombilicale droite persistante avec impression de foie dévié à gauche, ainsi qu'une insertion latérale du cordon sur le placenta.

Un variant faux sens hétérozygote *de novo* dans le gène *PIK3R2* a été retrouvé (NM_005027.3:c.1054T>C p.(Phe352Leu)) via l'analyse de l'exome. Le gène *PIK3R2* appartient à la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR. Il code pour une protéine régulant l'expression de PI3K, une tyrosine kinase impliquée dans la croissance cellulaire et notamment exprimée dans le système nerveux pendant le développement cérébral. Il s'agit d'une substitution qui touche un acide aminé conservé localisé dans le domaine SH2. Il est

prédit délétère par des outils de prédiction bioinformatiques (SIFT=0,023, Polyphen 2=1, CADD raw=4,08). Ce variant n'est pas retrouvé dans les bases de données de sujets sains GnomAD et n'est pas rapporté dans les bases de sujets atteints (HGMDpro et ClinVar). Néanmoins, la substitution de ce même acide aminé *de novo* a déjà été rapportée comme pathogène chez un patient atteint du syndrome MPPH 1 (megalencephaly - postaxial polydactyly - polymicrogyria - hydrocephalus) dans la base de données Clinvar (RCV000767347.1).

Il existe à ce jour moins d'une dizaine de variants pathogènes décrits dans le gène *PIK3R2*, dont un retrouvé de manière récurrente: c.1117G>A (p.G373R), et situé dans le même domaine fonctionnel d'interaction SH2 que notre patient (41). Ces variants pathogènes, principalement faux-sens ou tronquants et *de novo* opèrent selon un mécanisme gain de fonction, en lien avec les signes cliniques à type d'excès de croissance tissulaire. Tous présentent des signes neurologiques liés à l'altération de cette voie de signalisation.

Des variants dans les gènes appartenant à cette famille (*PIK3CA*, *AKT*, *MTOR*) sont décrits comme responsables de malformations cérébrales à type de mégalencéphalie et de dysplasies corticales (41) (42). On peut notamment citer le syndrome MPPH, une atteinte neurodéveloppementale caractérisée par une mégalencéphalie et une polymicrogyrie. Les atteintes cliniques sont hétérogènes : on peut observer sur le plan neurologique un amincissement du corps calleux, une pachygyrie focale, un élargissement de la substance blanche et des ventricules, une hydrocéphalie ou d'autres malformations pouvant se manifester sur le plan clinique par un retard de développement allant jusqu'à la déficience intellectuelle profonde, une absence de langage ou une épilepsie (43) (44) (45) (46). Des patients porteurs de variants pathogènes en mosaïque dans le gène *PIK3R2* sont rapportés avec des atteintes cérébrales similaires, plus ou moins sévère selon l'importance du

mosaïcisme, allant de la polymicrogyrie avec périmètre crânien normal à la mégalencéphalie comme chez les patients porteurs de variations germinales (43).

Dans le cas de notre patient, une IRM fœtale a été réalisée mettant en évidence une anomalie de la fosse postérieure avec un kyste de la poche de Blacke, un vermis complet et des biométries cérébelleuses normales pour le terme, des biométries crâniennes et encéphaliques supérieures au 97^e percentile, une asymétrie ventriculaire avec dilatation du ventricule latéral gauche et un corps calleux épaissi (supérieur au 97^e percentile). La discussion avec les cliniciens et radiologues suivant ce patient nous a permis de confirmer que ce tableau clinique était compatible avec un syndrome à l'origine de mégalencéphalie.

Devant l'ensemble de ces arguments, ce variant a été rendu comme probablement pathogène, classe 4 selon la classification ACMG.

1.2. Variant de classe 5 dans le gène *DYNC1H1* (Patient 6)

A 22 SA ont été mis en évidence chez ce fœtus plusieurs anomalies échographiques : une anasarque (ascite, épanchement pleural, œdème sous cutané), un cervelet hypoplasique, un corps calleux épais, ainsi qu'une malposition des pieds et l'absence de mouvements actifs fœtaux.

L'analyse du panel de gènes a permis de retenir un variant faux-sens hétérozygote *de novo* sur le gène *DYNC1H1* (NM_001376.5:c.1738G>A, p.(Glu580Lys)). Ce gène code pour une sous-unité du complexe cytoplasmique de la dynéine (47). Les dynéines sont impliquées dans le transport axonal rétrograde vers le corps cellulaire neuronal, le tri des protéines entre les surfaces apicales et basolatérales, et la redistribution des organelles comme les endosomes et les lysosomes. Concernant la variation retrouvée chez notre patient, elle n'est pas retrouvée dans la base de données de population saine GnomAD. L'acide aminé

concerné est hautement conservé entre différentes espèces animales. Les outils de prédiction bio-informatique prédisent un effet délétère de cette variation sur la protéine (SIFT=0,002, Polyphen2=1, CADD raw=4,40). Cette même variation a déjà été rapportée comme pathogène chez un fœtus atteint de microlissencéphalie et d'arthrogrypose, héritée de sa mère porteuse à l'état de mosaïque (48).

Ce gène est considéré comme responsable des pathologies neurologiques et neuromusculaires comme le syndrome de Charcot-Marie-Tooth de type 20 (OMIM#614228), la déficience intellectuelle autosomique dominante de type 13 (OMIM#614563) ainsi que l'atrophie musculaire spinale prédominant aux extrémités inférieures de type 1 autosomique dominante (OMIM#158600) (49) (50). En prénatal, Laquerriere et al. 2017 rapporte deux fœtus avec une polymicrogyrie, des hétérotopies corticales, une dysgénésie du corps calleux et une hypoplasie cérébelleuse. Ils étaient porteurs de variants faux-sens *de novo*, c.11852CT>C (p.Val3951Ala) à l'état hétérozygote et c.8159G>A (p.Arg2720Lys) en mosaïque (51). L'étude sur amniocytes cultivés ont mis en évidence leur rôle délétère sur le fonctionnement du domaine moteur de la protéine.

Il semble exister une corrélation génotype-phénotype dans les atteintes liées au gène *DYNC1H1*. En effet, Becker et al. 2020 rapporte des atteintes neuromusculaires plus fréquentes chez les patients avec un variant pathogène dans le domaine de dimérisation de la protéine (50). A l'inverse ceux atteints de déficience intellectuelle, trouble du comportement sont principalement porteurs de variants dans les domaines moteur, de liaison ou à l'extrémité N-terminale. Les patients avec épilepsie ou anomalies à l'IRM (pachygyrie, hétérotopies, ventriculomégalie, hypoplasie du corps calleux, du cervelet ou du tronc cérébral) rapportent plus de variants dans le domaine moteur de la protéine.

Devant l'ensemble de ces arguments, ce variant a été considéré comme pathogène, de classe 5 ACMG.

1.3. Variants classes 5 dans le gène *ASPM* (Patient 3)

A 26SA a été découvert chez ce fœtus une microcéphalie (< 3e percentile) avec giration simplifiée et une hypoplasie du tronc cérébral.

L'analyse de son exome a permis de retenir deux variants tronquants dans le gène *ASPM* à l'état hétérozygote composite. La duplication d'une base (NM_018136.4:c.3130dup, p.Thr1044Asnfs*19) est héritée du père, et la substitution non-sens (NM_018136.4:c.6919C>T, p.Gln2307*) est héritée de la mère. Ces deux variants entraînent l'apparition d'une protéine tronquée. Le gène *ASPM* code pour une protéine impliquée dans la mise en place et l'élongation du fuseau mitotique au niveau des neuroblastes au stade embryonnaire, ainsi que des microtubules, jouant ainsi un rôle important dans la neurogénèse. Ces variants ne sont à ce jour pas rapportés chez des sujets atteints ni dans la population générale, mais des variants tronquants pathogènes en aval de ces derniers ont déjà été rapportés ce qui est en faveur de leur caractère pathogène (52) (53) (54).

Les microcéphalies congénitales présentent une grande variabilité génotypique. Dans le cas des microcéphalies primaires héréditaires (MCPH), la majorité des gènes impliqués sont de transmission autosomique récessive, et le gène *ASPM* est le plus fréquemment en cause (54) (55) (56). Des variations dans ce gène sont décrites comme étant responsables du syndrome de microcéphalie primaire de type 5 (MCPH5, OMIM#608716), sur un mode autosomique récessif. La microcéphalie se constitue en général à la fin de la grossesse et s'aggrave en postnatal, au-delà de 3 déviations standard. Elle s'accompagne des signes cliniques suivants (57) (58).

- Une déficience intellectuelle, de modérée à sévère
- Un corps calleux hypoplasique
- Des anomalies de la giration corticale ou une dysplasie corticale
- Un lobe frontal diminué
- Un élargissement des ventricules
- Une hypoplasie cérébelleuse

Devant l'ensemble de ces arguments, ces variants ont été rendus comme pathogène, classe 5 ACMG.

1.4. Variants de classe 4 et 5 dans le gène *PLK4* (Patient 7)

Ce fœtus présentait à l'échographie à 27 SA un RCIU prédominant sur les biométries céphaliques (microcéphalie sévère), une hypoplasie calleuse et cérébelleuse et à l'IRM un aspect de microcéphalie à giration simplifiée.

L'analyse de son exome a permis la mise en évidence de deux variants à l'état hétérozygote composite sur le gène *PLK4*, un faux-sens et un tronquant, hérité chacun d'un des deux parents. Une délétion c.1299_1303del héritée de sa mère entraînant un décalage de la phase de lecture, avec apparition d'un codon stop prématuré p.(Phe433Leufs*6). La substitution d'une alanine par une cytosine c.2806A>C hérité de son père entraîne le remplacement d'une thréonine par une proline en position 936 de la protéine (p.(Thr936Pro)).

Le gène *PLK4* code pour une protéine d'expression ubiquitaire ayant un rôle majeur dans la division des centrioles. Ces derniers sont, grâce aux microtubules, des composants majeurs des centrosomes et des cils. *PLK4*, via son interaction avec la protéine STIL, permet donc de garantir une division correcte des centrioles au cours du cycle cellulaire, permettant ainsi la

division cellulaire. Concernant le variant tronquant c.1299_1303del hérité de la mère, il est rapporté chez plusieurs patients atteints du syndrome Microcéphalie – Chorioretinopathie (OMIM#616171). Trois études ont rapporté des patients symptomatiques porteurs de ce variant (59) (60) (61). Dans tous les cas les patients souffraient d'une microcéphalie sévère au-delà de -10 déviations standards, d'une déficience intellectuelle sévère, d'un retard statural au-delà de -5 déviations standards. Concernant le variant c.2806A>C hérité du père, celui-ci n'est pas rapporté dans la littérature à ce jour. Il touche néanmoins un acide aminé hautement conservé et situé dans un domaine fonctionnel (Polo Box domain; PB3), interagissant directement avec le complexe SAS5/STIL/Ana2, d'autres régulateurs clé de la duplication centriolaire. Les outils de prédiction bio-informatique le prédisent délétère pour la protéine (SIFT=0,012, ClinPred=0,983, Polyphen2=1, CADD raw= 3,83).

Le syndrome Microcéphalie - Chorioretinopathie, de transmission autosomique récessive. (OMIM#616171) associe un retard de croissance statural, une microcéphalie sévère (jusqu'à 15 déviation standards), un retard de développement psychomoteur sévère, une déficience intellectuelle, une épilepsie, une atrophie cérébrale et cérébelleuse et des anomalies de la giration (59) (62). Des variants faux-sens, tronquants et des insertions/délétions entraînant des décalages du cadre de lecture dans ce gène sont rapportés chez des patients présentant les symptômes décrits ci-dessus.

Devant l'ensemble de ces arguments, le variant c.1299_1303del hérité de la mère a été considéré comme pathogène de classe 5 ACMG. Le variant c.2806A>C hérité du père a été lui considéré comme probablement pathogène de classe 4 ACMG.

1.5. Variant classe 4 dans le gène ZIC2 (Patient 5)

Chez ce fœtus a été découvert à 12 SA à une holoprosencéphalie ainsi qu'une ventriculomégalie bilatérale.

Un variant faux-sens dans le gène *ZIC2* a été retenu lors de l'analyse du panel, la délétion/insertion de deux nucléotides entraînant à l'échelle protéique le remplacement d'une phénylalanine par une sérine en position 333 sur 531 acides aminés, ce qui ne correspond pas à un site fonctionnel connu. (NM_007129.5:c.998_999delinsCT, p.(Phe333Ser)). Ce gène code pour une protéine à doigt de zinc de type C2H2 d'expression cérébrale. Elle agit comme un facteur de régulation de la transcription et peut réguler l'expression tissu spécifique du récepteur à la dopamine D1. Ce variant est apparu *de novo* chez le fœtus. Il est prédit comme ayant un effet délétère sur le bon fonctionnement de la protéine par trois prédicteurs bioinformatiques testés (SIFT=0, POLYPHEN2 HDIV,=0,999 et HVAR=0,998). Le variant ici retrouvé chez notre patient n'a pas été à ce jour rapporté dans la littérature chez des sujets malades, ni dans la population générale dans la base de données GnomAD. Néanmoins, un patient porteur d'un variant faux-sens à proximité (NM_007129.5:c.989A>G p.Glu330Gly) a été décrit pathogène (63).

Le gène *ZIC2* est décrit en pathologie humaine comme étant responsable d'holoprosencéphalie de type 5 (OMIM # 609637). Des variants faux-sens et tronquants responsables d'une perte de fonction de la protéine sont majoritairement rapportés comme responsable de ce syndrome (64). Les holoprosencéphalies liées aux atteintes du gène *ZIC2* sont principalement alobaires ou semilobaires, mais les autres formes sont également rapportées (lobaires, syntélencéphalie ou microforme) (64). On retrouve d'autres signes neurologiques comme des anomalies du tube neural, hydrocéphalie et déficience intellectuelle mais également des atteintes cranio-faciales comme des fentes labio-palatines

et une dysmorphie faciale (front, philtrum et oreilles larges, fissures palpébrales orientées vers le haut, synophris, hypo- ou hypertélorisme, arête nasale aplatie, nez court avec narines antéversées) (Solomon et al. 2010).

Devant l'ensemble de ces arguments, ce variant a été rendu comme probablement pathogène, de classe 4 selon la classification ACMG.

1.6. Variation de signification incertaine gène *TUBB* (Patient 8)

Chez ce fœtus a été découvert à 22 SA une anomalie de la ligne médiane à type de distorsion de la scissure interhémisphérique. La réalisation d'une IRM fœtale à 30 SA a permis de confirmer ce signe, accompagné d'un corps calleux fin (inférieur au 3^e percentile) et ainsi d'inclure ce patient dans notre protocole d'étude.

Un variant faux-sens hérité de la mère du patient a été retenu à l'issue de l'analyse de l'exome. La substitution d'une cytosine par une thymine sur le chromosome 6 en position 421 du gène *TUBB* (NM_001293212.1:c.421C>T) entraînant le remplacement d'une arginine par un tryptophane en position 141 de la protéine produite, sur les 443 acides aminés totaux. Cette variation ne se situe pas dans un domaine fonctionnel connu. Ce gène code pour une protéine d'expression ubiquitaire. Il s'agit d'une sous unité de la beta tubuline, protéine formant un dimère avec l'alpha tubuline pour constituer les microtubules. Un effet délétère de ce variant faux-sens sur la protéine est prédit par quatre des logiciels de prédiction bio-informatique testés (CADD raw=3,85, Polyphen 2=1, Clinpred=0,999 et Mictic=0,96). Ce même variant n'est décrit à ce jour dans littérature chez des sujets symptomatiques ni chez des sujets sains (base de données GnomAD).

Des variations dans ce gène sont associés à deux syndromes malformatifs, une dysplasie corticale complexe associée à d'autres malformations cérébrales (OMIM#615771) et un syndrome de plis cutanés circonférentiels congénitaux (OMIM#156610), tous deux de transmission autosomique dominante. Parmi les 16 cas rapportés en postnatal par Watanabe et al. 2021, 69% (11/16) étaient porteurs d'anomalies cérébrales, 38% (6/16) de dysplasie corticale, 63% (10/16) d'hypoplasie du corps calleux, 38% (6/16) de ganglions de la base dysmorphiques, 50% (8/16) d'hypoplasie ou dysplasie cérébelleuse (65). D'autres atteintes ont été rapportées : microcéphalie (de -2,5 à -4 déviations standards), microphthalmie et dysplasie rétinienne hétérotopies en bandes ; retard de développement modérés à sévères, dysmorphie faciale variable (petite bouche, fentes palpébrales courtes, petites oreilles basses implantées en rotation postérieure, épicanthus, philtrum long, etc) (66) (67).

Il existe des arguments en faveur de la pathogénicité du variant, notamment la clinique compatible avec la présentation fœtale. Néanmoins, devant le caractère hérité de la variation de sa mère a priori asymptomatique, ce variant a été rendu comme de signification incertaine, classe 3 ACMG.

Le patient est finalement né à 38 SA. Son examen clinique à la naissance rapporte une bonne adaptation à la vie extra-utérine et des caractéristiques biométriques normales (poids au 35^e percentile, taille au 24^e percentile, périmètre crânien au 3^e percentile). Son examen neurologique était normal, en dehors d'un suivi oculaire difficile à maintenir. Il présentait une ensellure nasale marquée et une distance intercanthale légèrement diminuée, mais pas de réelle dysmorphie faciale. Sa mère, elle, présente une taille à -2DS et un périmètre crânien à -2,8 DS. Elle ne présente pas de signe dysmorphique, n'a jamais eu d'évaluation

psychométrique mais a un niveau d'étude CAP. Aucune imagerie cérébrale n'a jamais été réalisée chez cette dernière. Le suivi de l'évolution clinique du patient ainsi que les résultats d'imagerie chez sa mère nous permettrons de réévaluer le potentiel caractère pathogène de cette variation qui, pour l'instant, demeure de signification incertaine.

2. Anomalies rénales évocatrices de ciliopathies

2.1. Variants de classe 4 dans le gène *CEP290* (Patient 4)

Chez ce fœtus, l'échographie à 22 SA a mis en évidence de gros reins hyperéchogènes avec présence de macrokystes sans dilatation pyélocalicielle ou urétérale, une dilatation ventriculaire cérébrale unilatérale droite, ainsi qu'un anamnios et un épanchement péricardique.

Deux variants tronquants ont été retenus dans le gène *CEP290* lors de l'analyse du panel : il s'agit de variants retrouvés à l'état hétérozygote chez le fœtus et hérités chacun d'un parent porteur sain. La délétion d'un nucléotide héritée du père en position 5493 (NM_025114.3:c.5493del) entraîne l'apparition d'un codon stop prématuré 19 codons en aval et la substitution d'une cytosine par un thymine en position 1078 héritée de la mère (NM_025114.3:c.1078C>T) entraîne l'apparition d'un codon stop (p.Arg360*).

Le gène *CEP290* code pour une protéine du centrosome impliquée dans la formation du cil primitif. *CEP290* interagit également avec le matériau péricentriolaire 1 (PCM1), un composant majeur des satellites centriolaires, et avec la protéine centrosomale 110 (CP110), régulatrice de la ciliogénèse. Les deux variants dont le fœtus est porteur ont déjà été décrit dans la littérature (68) (69).

- c.5493del: deux patients de la même fratrie avec atteinte rétinienne entraînant une cécité, hétérozygotes composites.

- c.1078C>T: patiente avec rétinite pigmentaire (Wang et al 2014) ; patient avec amaurose congénitale et anomalies à l'EEG.

La perte de fonction biallelique de CEP290 entraîne la désorganisation du réseau de microtubules cytoplasmiques et sont responsables de pathologies du spectre des ciliopathies (70). On peut citer le syndrome de Bardet-Biedl (OMIM #BBS14)., le syndrome de Joubert (OMIM #JBTS5), l'amaurose congénitale de Leber (LCA10), le syndrome de Meckel (MKS4) et le syndrome de Senior-Loken (SLSN 6). On peut donc observer une grande variété de manifestations cliniques secondaires à l'altération de ce gène :

- Atteintes ophtalmologiques : colobome rétinien, rétinite pigmentaire amaurose
- Atteintes rénales : kystes corticaux, néphroptose
- Neurodéveloppementales: retard de développement psycho-moteur, déficience intellectuelle
- Neurologiques : hypo- aplasie cérébelleuse, ataxie, encéphalocèle, méningocèle, hydrocéphalie, anencéphalie, etc.
- Atteintes cardiaques : anomalies septales

Plus d'une centaine de variants pathogènes perte de fonction ont été décrits dans l'ensemble du gène *CEP290* à ce jour. On y retrouve des variants non-sens, des délétions ou insertions entraînant un décalage de la phase de lecture ou encore des variants d'épissage. (71). Les signes présents chez ce fœtus sont donc compatibles avec les atteintes liées à ce gène.

Devant l'ensemble des autres arguments en faveur du caractère pathogène de ces deux variations, elles ont été rendues comme pathogènes, classe 5 selon la classification ACMG.

2.2. Variant de classe 5 dans le gène *BBS1* (Patient 12)

A 24 SA a été découvert chez ce fœtus une néphromégalie bilatérale, avec un aspect dédifférencié du parenchyme rénal, ainsi qu'une hexadactylie au membre supérieur gauche. L'analyse du panel a permis de mettre en évidence un variant faux-sens dans le gène *BBS1* à l'état homozygote, hérité de chacun des deux parents. Il s'agit d'un variant faux-sens (NM_024649.4:c.1169T>G) entraînant le remplacement d'une méthionine par une arginine en position 390 de la protéine (p.Met390Arg), sur les 593 qu'elle compte au total. Il est considéré comme le variant pathogène le plus fréquemment retrouvé dans le gène *BBS1* (>80% des mutations de *BBS1*) (72) (73). Ce gène code pour une protéine appartenant au complexe BBSome, responsable de la formation du cil primaire. Cette organelle est présente à la membrane apicale de la plupart des cellules différenciées, jouant un rôle dans leur prolifération, différenciation, la morphogenèse tissulaire et la transduction de différents signaux.

Des atteintes du gène *BBS1* peuvent être responsable du syndrome de Bardet Biedl de type 1 (OMIM#2099000). Ce syndrome regroupe des atteintes de divers systèmes, incluant:

- Polydactylie
- Anomalies rénales
- Rétinite pigmentaire
- Hypogonadisme
- Trouble du comportement
- Retard des apprentissages allant jusqu'à une déficience intellectuelle

L'hexadactylie, l'atteinte rénale sont donc tout à fait évocatrices d'un syndrome de Bardet Biedl.

Devant l'ensemble de ces arguments, ces variations ont été rendues comme pathogènes, de classe 5 ACMG.

2.3. Variants de classe 5 et de signification incertaine dans le gène *PKD1* (Patient 1)

Ce fœtus a été inclus après la découverte de reins hyperéchogènes bilatéraux à l'échographie à 21 semaines d'aménorrhées. Il présentait par ailleurs un hydramnios, épanchement péricardique ainsi qu'une nuque épaisse (8 mm).

L'analyse du panel a permis de retenir un variant faux-sens dans le gène *PKD1* (NM_001009944.2 :c.2534T>C), retrouvé à l'état hétérozygote et apparu *de novo*. Il s'agit d'une variation faux sens substituant l'acide aminé en position 845 (p.(Leu845Ser)) sur les 4303 totaux. Cet acide aminé est situé dans la partie extracellulaire de la protéine, entre deux sites fonctionnels connus. Cette variation touche un acide aminé très conservé parmi différentes espèces.

Le gène *PKD1* code pour une protéine transmembranaire qui fonctionne comme un régulateur des canaux cationiques perméables au calcium, permettant ainsi l'homéostasie du calcium intracellulaire. Elle joue un rôle dans le développement des tubules rénaux, et les mutations de ce gène sont responsables de la polykystose rénale autosomique dominante de type 1 (ADPKD1). Les différents outils de prédiction bioinformatiques (CADD raw=3,86, SIFT=0,001, Polyphen2=1) prédisent ce variant comme pathogène. Plusieurs patients, au phénotype similaire non apparentés et porteurs de la même variation ont déjà été décrits dans la littérature. Peltola et al. 2005 rapporte une famille porteuse de polykystose rénale où ségrége cette même variation (74). On note que sur les 16 patients porteurs, une majorité (13/16) souffre d'hypertension artérielle et est porteuse de kystes hépatiques

(10/16). Plusieurs étaient également atteints de valvulopathies (4/16 prolapsus mitral, 6/16 régurgitation mitrale), ainsi que d'anévrysmes intracérébraux ou d'antécédent d'hémorragie sous arachnoïdienne (3/16). Audrezet et al. 2016 rapporte également ce même variant découvert cette fois-ci apparu *de novo* chez un fœtus avec reins hyperéchogènes (75).

Un deuxième variant dans ce même gène a été mis en évidence chez ce patient, hérité de sa mère cette fois-ci. Il s'agit d'un variant faux-sens, la substitution de ce nucléotide (NM_001009944.2:c.11602A>G) entraînant le remplacement d'une Thréonine par une Alanine en position 3868 de la protéine (p.(Thr3868Ala)). Cet acide aminé se situe en fin de protéine (3868 / 4302 acides aminés), en dehors de tout domaine fonctionnel connu. Ce variant n'a pas été rapporté à ce jour chez des sujets malades, et a été ponctuellement rapporté en population générale (allele count GnomAD=1). Plusieurs outils de prédictions bioinformatiques le prédisent comme pathogène (CADD=3,93, SIFT=0,023, Polyphen2=0,996, REVEL=0,647, ClinPred=0,974, Meta SVM=0,0118).

La polykystose rénale autosomique dominante résulte majoritairement de mutations dans deux gènes : *PKD1* et *PKD2*. Les formes liées au gène *PKD1* sont classiquement plus précoces et sévères que celles liées à *PKD2*. Plus de 80% des mutations responsables de ce syndrome sont retrouvées dans le gène *PKD1*. Ces variants pathogènes sont très hétérogènes, le bon fonctionnement de cette protéine est dosage-dépendante (haploinsuffisance) et une majorité de variants tronquants sont décrits. Mais on retrouve d'autres types de mutations, comme le rapportait Boucher et al. 2004:

- Non-sens (33%)
- Frameshift (28%)
- Inframe (6%)
- Epissage (14%)

- Faux-sens (19%)

A ce jour, ClinVar recense 707 variants ponctuels pathogènes ou probablements pathogènes dans *PKD1*. On compte parmi ces derniers 293 frameshift, 235 non-sens et 85 faux-sens, répartis sur tout le long du gène.

Le début des signes et la découverte d'une polykystose rénale se fait habituellement à l'âge adulte en l'absence d'histoire familiale. Des études s'intéressent aux formes récessives à début précoce, durant l'enfance ou en prénatal. Ces études tendent à supporter l'hypothèse d'association d'un allèle pathogène et d'un deuxième variant, hypomorphe, qui pourrait être à l'origine de ces formes plus sévères (76). Dans le cas de ce patient, on pourrait supposer que le deuxième variant hypomorphe puisse ainsi expliquer l'apparition des symptômes si précocement.

Le premier variant *de novo* (c.2534T>C) a donc été rendu comme pathogène, de classe 5 selon les critères ACMG. Le deuxième variant (c.11602A>G), hérité de sa mère, a lui été rendu de classe 3 ACMG, comme variant de signification incertaine.

2.4. Variant de signification incertaine dans le gène *PKD1* (Patient 9)

Ce fœtus fut inclus pour le séquençage d'exome devant la découverte de reins hyperéchogènes à l'échographie à 23 SA.

L'analyse des variants retrouvés a permis de retenir un variant faux-sens dans le gène *PKD1*, présente à l'état hétérozygote et héritée du père du patient, asymptomatique. Cette substitution (NM_001009944.2:c.11948T>A) entraîne le remplacement d'une Leucine par une Glutamine en position 3983 de la protéine (p.Leu3983Gln). Il s'agit d'un variant faux-sens présent en fin de protéine (3983/4302 acides aminés), dans la partie transmembranaire

(segment intracellulaire) de cette dernière, en dehors de tout domaine fonctionnel connu. Il n'est à ce jour pas rapporté en population saine (base de données GnomAD), ni chez des sujets malades. Les prédictions données par les outils bioinformatiques sont contradictoires concernant l'effet de ce variant sur la fonction de la protéine (CADD=2,48, SIFT=0,239, Polyphen2=0,515, Clinpred=0,686, Mistic=0,58).

Pour l'ensemble de ces raisons, ce variant a été rendu aux parents du patient comme de signification incertaine, de classe 3 ACMG.

2.5. Variant de signification incertaine dans le gène *PKD2* (Patient 10)

Chez ce fœtus a été découvert à 23 SA de gros reins hyperéchogènes à l'échographie.

L'analyse du panel a permis de mettre en évidence un variant faux-sens dans le gène *PKD2* à l'état hétérozygote et apparu *de novo*. Il s'agit de la substitution d'un nucléotide (NM_000297.4:c.2725G>C) entraînant le remplacement d'une Valine, hautement conservée, par une Leucine en position 909 de la protéine, sur les 967 totaux.

Ce gène code pour une protéine de la famille des polycystines, comme *PKD1*. La protéine transmembranaire produite va réguler les influx de calciques en formant un complexe avec *PKD1*. Elle joue un rôle dans le développement, la morphologie, et la fonction des tubules rénaux. Elle participe avec *PKD1* à l'homéostasie du calcium intracellulaire. Le variant retrouvé chez notre patient est situé en dehors de tout domaine fonctionnel connu. Il n'est à ce jour pas rapporté chez des sujets malades, ni dans la base de données GnomAD de sujets sains. Plusieurs outils de prédiction bio-informatique considèrent cette variation comme ayant un effet délétère sur la protéine produite (CADD raw=3,99, SIFT=0,004, Polyphen2=0,994, REVEL=0,514, ClinPred=0,950).

Comme pour le gène *PKD1*, les altérations de *PKD2* sont responsables de polykystose rénale autosomique dominante. Les formes liées au gène *PKD2* sont classiquement moins sévères et moins précoces que celles liées à *PKD1*. Les atteintes sont alors principalement rénales. Des kystes hépatiques sont possibles mais plus rares que dans les formes liées à *PKD1* (77). Pour l'ensemble de ces raisons, il est difficile de considérer ce variant comme clairement pathogène. Néanmoins, des arguments laissent penser qu'il pourrait être impliqué dans les signes cliniques présentés par le patient, il a donc été rendu comme variant de signification incertaine, classe 3 ACMG.

3. Hygroma coli persistant

3.1. Variant de classe 4 dans le gène *LZTR1* (Patient 14)

Ce fœtus a été inclus après la découverte d'un syndrome de Bonnevie-Ulrich à 12 SA.

L'analyse du panel de gènes a permis de mettre en évidence un variant faux-sens homozygote dans le gène *LZTR1*, hérité de chacun des parents asymptomatiques (NM_006767.4 :c.1942G>T, p.(Gly648Cys).

Ce gène code pour une ubiquitine-ligase qui facilite la polyubiquitinylation et la dégradation de RAS, entraînant une inhibition de la voie de signalisation RAS/MAPK. Cette variation n'a jamais été rapportée dans les bases de sujets sains GnomAD ou pathologique. Elle est prédite comme pathogène par plusieurs outils bio-informatique (CADD raw= 5,82, SIFT=0,011, Polyphen2=0,999, Clinpred=0,979). Le nucléotide altéré code pour le 648^e acide aminé d'une protéine en comptant 840 au total. Il s'agit de la dernière base de l'exon 16 et le pipeline prédicteur d'épissage SPIP prédit un risque de 98.41% d'un épissage alternatif dû à cette variation.

Le gène *LZTR1* a été décrit comme responsable d'une forme autosomique récessive de RASopathie secondaire à une perte de fonction biallélique de *LZTR1* (78) (79) (80). Les RASopathies regroupent différents syndromes dont le syndrome de Noonan, le syndrome de Costello et le syndrome Cardio-facio-cutané, secondaires à des altérations de gènes résultant en une activation de la voie de signalisation RAS/MAPK. Les RASopathies regroupent des atteintes très variées comme des cardiopathies congénitales, un retard de croissance staturo-pondéral, un retard de développement psycho-moteur, des difficultés d'apprentissages voire une déficience intellectuelle avérée.

Devant l'ensemble de ces arguments, ce variant a été considéré comme probablement pathogène, de classe 4 ACMG.

3.2. Variant classe 5 dans le gène *TRIP4* et variant de signification incertaine dans le gène *MAST1* (Patient 11)

Chez ce fœtus l'échographie a révélé un hygroma coli. Le prélèvement fœtal a eu lieu à 31 SA pour inclusion dans l'étude.

L'analyse de son exome a mis en évidence un variant tronquant à l'état homozygote dans le gène *TRIP4*, hérité des deux parents. La substitution d'une cytosine par une thymidine en position 832 (NM_016213.4:c.832C>T) entraîne l'apparition d'un codon stop en position 278 de la protéine, sur 580 acides aminés. Cette variation tronquante survient en amont du domaine fonctionnel ASCH de liaison à l'ARN. Le gène *TRIP4* code pour une protéine qui joue le rôle de coactivateur transcriptionnel d'activateur de la transcription comme EP300, CREBBP ou NCOA1.

Davignon et al. a mis en évidence en 2016 le rôle de la protéine TRIP4, à travers le complexe ASC-1 dans la croissance des myocytes, permettant ainsi de relier la perte de fonction de cette protéine au spectre des dystrophies musculaires congénitales (81). Les signes foetaux décrits regroupent l'absence de mouvements actifs, un oligohydramnios et une naissance prématurée. Knierim et al. 2016 a étudié quatre familles apparentées, dont deux où ségrégent la variation retrouvée chez notre patient (82). Leurs études *in vitro* ont mis en évidence que la perte de fonction altère profondément le développement de l'unité de base neuromotrice et est responsable du tableau d'atrophie musculaire spinale avec fractures osseuses observé chez des fœtus atteints dans ces familles. Villar Quiles et al. 2020 ont rapporté des cas dans cinq autres familles liées au gène *TRIP4* (83). Des formes plus ou moins sévères, allant de la faiblesse musculaire à la détresse respiratoire ayant entraîné le décès d'un patient à l'âge de huit mois. De manière générale, les patients décrits souffraient de faiblesse musculaire distale et proximale de début précoce (avant l'âge adulte chez tous les patients), détresse respiratoire, scoliose et atteinte cutanée. Des débuts dès la période néonatale étaient rapportés (hypotonie sévère, détresse respiratoire, difficulté d'alimentation, dysmorphie), mais rarement en période prénatale (excepté une diminution des mouvements actifs foetaux chez le patient le plus sévère). Certains membres porteurs de cette variation dans ces deux familles étaient asymptomatiques. Elle n'est pas retrouvée dans la base de données de sujets sains GnomAD.

Un deuxième variant a été retenu lors de l'analyse de l'exome de ce patient, cette fois-ci dans le gène *MAST1*, apparu *de novo*. Il s'agit de la duplication d'une base (NM_014975.2:c.4423dup) entraînant un décalage de la phase de lecture à partir de l'acide aminé 1475 (sur 1570 au total) de la protéine. Ainsi, les 96 derniers acides aminés en aval sont remplacés par 76 nouveaux. Ce gène code pour une protéine associée aux

microtubules, et exprimé essentiellement dans les neurones post-mitotiques dans le système nerveux en développement. Les mutations faux sens de ce gène entraîne une apoptose neuronale accrue (84). Cette variation dans le gène *MAST1* n'a jamais été rapportée dans les bases de données de sujets atteints ou sains (GnomAD). La grande majorité des variants pathogènes rapportés sont des faux-sens (Z score= 5,77), laissant suspecter un effet dominant négatif de la protéine mutante produite. Un variant tronquant est rapporté pathogène dans ClinVar (p.Cys291Ter), situé plus en amont dans la protéine que celui retrouvé chez notre patient. Ce gène semble intolérant aux pertes de fonction (PLI=1).

Le gène *MAST1* est décrit en pathologie humaine comme responsable de malformation du système nerveux à type d'élargissement du corps calleux, d'hypoplasie cérébelleuse, et malformations corticales (OMIM#618273). Une dizaine de patients sont rapportés dans la littérature à ce jour (84) (85) (86) (87) (88) (89) (90). Tous présentaient un mega-corps calleux, une hypoplasie cérébelleuse et du tronc cérébral, une déficience intellectuelle parfois sévère, un retard de développement psychomoteur. Certains présentaient également une épilepsie, une petite taille, une hypotonie et une dysmorphie faciale (front, nez, sourcils et bouches larges).

Ce patient est finalement né prématurément avant le rendu des résultats de nos analyses. Il présentait à la naissance un tableau clinique sévère avec détresse respiratoire, absence totale de déglutition spontanée nécessitant une alimentation par sonde naso-gastrique, une motricité spontanée limitée aux doigts médians ainsi qu'à une brève ouverture des yeux à la stimulation, et des douleurs à la mobilisation. Une prise en charge palliative a été mise en place en période néonatale.

Devant l'ensemble de ces informations, le variant dans le gène *TRIP4* a été rendu comme pathogène, de classe 5 ACMG. Par ailleurs, le tableau clinique présenté par ce patient ne semble pas être directement corrélé avec une atteinte du gène *MAST1* déjà décrite. Il n'était donc pas possible de classer ce variant comme pathogène ou probablement pathogène. Ainsi, il a été rendu au prescripteur de classe 3, de signification incertaine.

4. Syndrome polymalformatif

4.1. Variant de classe 4 dans le gène *CHD7* (Patient 13)

Chez ce patient a été découvert dès l'échographie du premier trimestre à 12SA un syndrome polymalformatif avec hyperclarté nucale de 3,7mm d'épaisseur fente labio-palatine bilatérale et cardiopathie congénitale (tétralogie de Fallot).

L'analyse de l'OMIMome a permis de mettre en évidence un variant d'épissage dans le gène *CHD7* (NM_017780.4:c.2097-2A>G) à l'état hétérozygote et apparu *de novo*. Le gène *CHD7* code pour un facteur de remodelage de la chromatine ATP-dépendant. Cette protéine est notamment essentielle à la formation des crêtes neurales durant l'embryogenèse (91). La substitution d'une adénine par une guanine au niveau du site accepteur d'épissage en position -2 de l'intron 3 de ce gène de 37 exons est probablement à l'origine d'un saut d'exon à l'origine d'un décalage de la phase de lecture. Le variant présenté par notre patient n'est pas rapporté dans les bases de données de sujets sains (GnomAD), une soumission Clinvar le rapporte comme pathogène (Clinvar 1198860). Les outils de prédiction bio-informatique concernés considèrent cette variation comme à risque d'altérer le site d'épissage touché (Splice AI acceptor loss : 0,99).

Des altérations du gène *CHD7* sont responsables de malformations diverses s'inscrivant dans le syndrome CHARGE. Ainsi, on décrit classiquement des atteintes à type de: colobome, malformations cardiaques, atrésie choanale, retard de croissance et/ou de développement, hypoplasie génitale, anomalies des oreilles et/ou surdité. Plusieurs gènes sont responsables du syndrome CHARGE, mais *CHD7* est le plus souvent retrouvé impliqué (92). Tout type de variations sont rapportées (faux-sens, frameshift, épissage, réarrangement chromosomique), mais on retrouve des variants tronquants dans presque la moitié des cas (46%) dans la grande majorité des cas apparus *de novo* (93) .

On retrouve de manière fréquente chez les patients porteurs d'un variant pathogène dans le gène *CHD7* des cardiopathies cong nitaes (tétralogie de Fallot, communication interventriculaire ou interauriculaire, sténose de la valve pulmonaire, ventricule droit à double issue), un retard de développement voire une d ficiance intellectuelle, des anomalies des oreilles externes et des canaux circulaires, des fentes labio-palatines (94) (95). Peu de syndrome CHARGE semblent être diagnostiqués en anténatal. Ce syndrome est défini par une somme de critères cliniques majeurs et mineurs. Il est intéressant d'observer que la majorité des critères majeurs sont des signes indétectables pendant la grossesse (colobome, atrésie choanale, etc.) alors que les signes les plus visibles sont parmi les critères mineurs (cardiopathies cong nitaes, fentes labio-palatines, etc.). Les cas de diagnostic prénatal étaient souvent porteurs de critères mineurs, comme les cardiopathies cong nitaes. Traisrislip et al. 2021 ont étudié les signes échographiques présentés par une cohorte de 19 fœtus avec syndrome CHARGE (96). Les plus retrouvés sont présentés ci-dessous.

- Cardiopathie congénitale (26,3%, 5/19, Tétralogie de Fallot et ventricule droit à double issue)
- Anomalies néphro-g nitaes (31,6%, 6/19),

- Polyhydramnios (31,6%, 6/19)

Devant la concordance clinico-biologique, nous avons décidé de rendre ce variant comme probablement pathogène, de classe 4 ACMG.

5. Comparaison du phénotype prénatal observé dans cette cohorte et du phénotype OMIM connus

Tableau 13: Comparaison du phénotype prénatal et du phénotype OMIM chez les fœtus avec variants pathogène ou de signification clinique incertaine.

Patient	Gène	Classe ACMG	Clinique prénatale	Pathologie OMIM
1	PKD1 PKD1	5 3	Néphromégalie bilatérale (48x63x40 mm, 50x68x38 mm), hydramnios, épanchement péricardique, hyperclarté nucale (8 mm)	Polykystose rénale autosomique dominante de type 1 OMIM#173900
2	PIK3R2	4	Hypoplasie vermienne. Suspicion de kyste arachnoïdien avec ventriculomégalie unilatérale gauche. Périmètre crânien > 97 ^e percentile. Ponctuation échogène du VG, Veine ombilicale droite persistante avec impression de foie dévié à gauche. Insertion latérale du cordon sur le placenta.	Syndrome de Mégalencéphalie-Polymicrogyrie-Polydactylie-Hydrocéphalie OMIM#603387
3	ASPM ASPM	5 5	Microcéphalie (< 3e p) avec giration simplifiée et hypoplasie du TC	Microcéphalie primaire autosomique récessive de type 5 OMIM#608716
4	CEP290 CEP290	5 5	2 gros reins hyperéchogènes avec présence de macrokystes sans dilatation pyélocalicielle ou urétérale. Dilatation ventriculaire cérébrale unilatérale droite. Anamnios et lame d'épanchement péricardique.	Syndrome de Bardet-Biedl OMIM#615991, Syndrome de Joubert OMIM#610188, Amaurose congénitale de Leber OMIM#611755, Syndrome de Meckel OMIM#611134, Syndrome de Senior-Loken OMIM#610189
5	ZIC2	4	Holoprosencéphalie, ventriculomégalie bilatérale	Holoprosencéphalie OMIM#609637
6	DYNC1H1	5	Anasarque (ascite, épanchement pleural, œdème sous cutané), cervelet hypoplasique, corps calleux épais, malposition des pieds, pas de mouvements actifs	Maladie de Charcot-Marie-Tooth OMIM#614228, Déficience intellectuelle autosomique dominante OMIM#614563, Atrophie musculaire spinale autosomique dominante OMIM#158600
7	PLK4 PLK4	5 4	RCIU prédominant sur les biométries céphalique (microcéphalie sévère), hypoplasie calleuse et cérébelleuse. IRM : aspect de microcéphalie à giration simplifiée.	Microcéphalie et chorioretinopathie autosomique récessive OMIM#616171
8	TUBB	3	Distorsion de la scissure interhémisphérique	Dysplasie corticale complexe OMIM#615771, Plis cutanés circonférentiels symétriques congénitaux OMIM#156610
9	PKD1	3	Reins hyperéchogènes	Polykystose rénale autosomique dominante de type 1 OMIM#173900
10	PKD2	3	Néphromégalie bilatérale hyperéchogène (30-32 mm de long)	Polykystose rénale autosomique dominante de type 2 OMIM#613095
11	TRIP4 MAST1	5 3	Œdème sous cutané céphalique persistant	Dystrophie musculaire congénitale, Davignon-Chauveau OMIM#617066, Atrophie musculaire spinale avec fractures congénitales OMIM#616866 Syndrome méga-corps calleux avec hypoplasie cérébelleuse et malformations corticales OMIM#618273
12	BBS1	5	Néphromégalie bilatérale avec reins différenciés. Hexadactylie main gauche	Syndrome de Bardet-Biedl OMIM#209900
13	CHD7	4	Hygroma coli (3,7mm), fente labio-palatine bilatérale, cardiopathie congénitale de type tétralogie de Fallot.	Syndrome CHARGE OMIM#214800
14	LZTR1	4	Syndrome de Bonnevie Ulrich, hyperclarté nucale (7,3mm). Ductus pathologique.	Syndrome de Noonan 10 OMIM#616564, Syndrome de Noonan 2 OMIM#605275

Le tableau 13 explore la corrélation entre les phénotypes prénataux observés chez nos patients porteurs de variants de classe 3 à 5 ACMG et les signes cliniques rapportés dans la base de données OMIM.

Pour la majorité des cas avec diagnostic positif (8/11), le tableau clinique présenté en prénatal était directement compatible avec les phénotypes OMIM :

- Deux fœtus avec microcéphalie sont porteurs de variants dans les gènes *ASPM* et *PLK4* responsables de syndromes avec microcéphalie au premier plan.
- Un fœtus avec holoprosencéphalie est porteur d'un variant dans le gène *ZIC2* responsable d'holoprosencéphalie.
- Trois fœtus avec ciliopathies liées aux gènes *BBS1*, *CEP290* et *PKD1* sont porteurs de polykystoses rénales.
- Un syndrome CHARGE lié au gène *CHD7* a été diagnostiqué chez un fœtus porteur d'anomalies multiples dont un hygroma coli, fente labio-palatine et tétralogie de Fallot compatible avec ce diagnostic
- Un fœtus porteur d'un syndrome de Bonnevie Ulrich était porteur de variations dans le gène *LZTR1*, responsable de syndrome de Noonan autosomique récessif.

Pour les trois autres cas positifs, un bilan complémentaire a permis de confirmer le caractère pathogène des variants retrouvés :

- Une variation du gène *PIK3R2* a été identifiée chez un fœtus inclus pour anomalie cérébrale (corps calleux d'aspect épaissi et hypolasie vermiennes) : l'IRM fœtale a permis de confirmer une mégalencéphalie
- Deux variations du gène *TRIP4* ont été retrouvées chez un fœtus inclus devant un œdème sous cutané persistant. Ce patient, né vivant, s'est révélé porteur d'une forme sévère de dystrophie musculaire congénitale.
- Une variation du gène *DYNC1H1* a été identifiée chez un fœtus porteur de signes peu spécifiques (Anasarque (ascite, épanchement pleural, œdème sous cutané), cervelet hypoplasique, corps calleux épais, malposition des pieds, pas de mouvements actifs) : un cas similaire porteur de la même variation en prénatal a permis de retenir le caractère pathogène de ce variant.

6. Comparaison de l'approche exome versus panel pour l'identification des variations

La recherche de variants pathogènes se déroulait en deux temps. D'abord en analysant les gènes d'un panel bioinformatique sélectionnés en lien avec l'indication d'inclusion, avant d'étendre l'analyse au reste de l'exome.

Tableau 14: Comparaison de l'approche exome versus panel pour l'identification des variants pathogènes ou de classe 3.

Panel bioinformatique	Nombre de Cas analysés	Cas positifs identifiés par l'analyse du panel	Cas positifs identifiés par l'analyse de l'exome	Variant de classe 3 identifié par l'analyse du panel	Variant de classe 3 identifié par l'analyse de l'exome
Reins hyperéchogènes	11	3	0	3	0
OMIMome	7	2	1	0	1
Hypoplasie vermienne	6	1	1	0	0
Anomalie de la giration	2	0	2	0	0
Agénésie du corps calleux	4	0	0	0	0
Anomalie ligne médiane (hors ACC)	6	1	0	0	1
Microphthalmie	1	0	0	0	0
Total	37	7	4	3	2

Parmi les 11 cas positifs, 7 ont été diagnostiqués à l'aide du panel de gènes sélectionnés, et 4 grâce à l'analyse secondaire de la totalité de leur exome. Le rendement diagnostique passe ainsi de 19% après analyse du panel, à 30% grâce à l'exome.

Pour les variations de signification clinique inconnue, une majorité (60%, 3/5) ont été retrouvés lors de l'analyse du panel de gènes. Deux des cinq variants de signification incertaine ont été mis en évidence par l'analyse de l'exome.

On observe que le panel de gènes bioinformatique sélectionnés pour les patients porteurs de reins hyperéchogènes nous a permis de mettre en évidence l'ensemble des 3 cas positifs (gènes *BBS1*, *CEP290* et *PKD1*). L'analyse des gènes de l'OMIMome nous a permis de mettre

en évidence une majorité des cas positifs (2/3) chez les patients porteurs d'un syndrome polymalformatif ou d'un hygroma coli.

A l'inverse, si l'on considère l'ensemble des patients porteur d'anomalies du système nerveux central, une majorité des gènes en cause ont été mis en évidence lors de l'analyse secondaire de l'exome de ces patients (3/5).

7. Analyse de la faisabilité de l'exome prénatal dans un laboratoire de diagnostic

La réalisation d'analyses durant la grossesse est conditionnée par des contraintes propres au prénatal. Le risque de contamination materno-fœtale, l'exploitation de faibles quantités d'ADN fœtal, une durée d'analyse compatible avec le temps de la grossesse sont autant de facteurs à prendre en compte pour la mise en place de telles analyses.

L'analyse a été adaptée pour être réalisable sur de faible quantité d'ADN (ne nécessitant pas de culture) et la recherche de contamination maternofoetale a été réalisée systématiquement selon les procédures en vigueur dans le laboratoire. Dans notre étude, une quantité minimale nécessaire de 50 ng nous a permis de pouvoir réaliser les analyses sur la majorité des prélèvements en direct (32/37,86%). A noter que 5 prélèvements ont nécessité une étape de culture cellulaire retardant ainsi d'environ deux semaines le lancement du séquençage dans notre laboratoire.

L'analyse des délais a été réalisée pour ces 37 inclusions : dans cette cohorte, nous obtenons un temps de rendu moyen de 36 jours (5,14 semaines, entre 15 et 62 jours) entre la réception de l'échantillon fœtal et la validation du compte rendu final par un biologiste. Nous sommes donc dans les 6 semaines de délai fixées au début de l'étude PRENATEX,

permettant d'être compatible avec un rendu dans les délais de la grossesse jusqu'à une inclusion à 34 SA.

Tableau 15: Délais observés et attendus lors de chaque étape des analyses.

Etape	Temps entre	Moyenne observée (jours)	Objectif fixé (jours)
1	Réception du prélèvement et lancement du séquençage	22	15
2	Lancement du séquençage et fin du traitement bioinformatique des données	7	5
3	Disponibilité des données issues du séquençage pour analyse et validation biologique du compte-rendu final	7	3
	Total	36	23

Concernant l'étape 1, le délai moyen est de 22 jours entre la réception et le lancement du séquençage. Afin de réduire le temps entre la réception et le lancement du séquençage, un lancement régulier des séries est nécessaire. D'un autre côté, le séquençage étant coûteux (une cassette d'analyse coûte environ 2000 euros), une optimisation des séries doit être réalisée. L'analyse des coûts et des rendements a montré qu'une série devait contenir un nombre minimum de 9 échantillons (soit 3 trios) et maximal de 12 échantillons (soit 4 trios). En effet, la quantité totale de reads générés étant fixe, le nombre de reads pour chaque patient sera inversement proportionnel au nombre total de patients séquencés dans un même run. Le nombre optimal de patients séquencés dans le même run dépend donc de la profondeur de lecture souhaitée pour chacun d'entre eux. Nous rendons compte dans notre étude d'une profondeur moyenne de 80 -100 X avec un nombre de reads total générée de 10 Millions de reads par fœtus en moyenne, avec 73% du séquençage réalisé « on-target ».

Il convient donc d'avoir un débit d'inclusion suffisant de ne pas retarder le lancement du séquençage. Pour avoir un résultat en 6 semaines, une série de 3 ou 4 trios doit être lancée une fois par mois.

Concernant l'étape 2 (une fois les données de séquençage brutes générées), nous avons observé dans notre étude une durée d'analyse bio-informatique de 7 jours en moyenne.

Concernant l'étape 3, un délai moyen de 7 jours est observé pour la validation biologique.

Dans notre étude, une double interprétation était réalisée, sur un panel de gènes puis sur l'exome entier, augmentant donc la durée d'analyse.

Discussion

I. Analyse du rendement comparativement à la littérature

Le rendement diagnostique global obtenu dans cette cohorte est de 30 % pour les diagnostics étiologiques certains et de 8 % additionnel pour les variants de signification incertaine à ce jour. Ce rendement est dans la fourchette haute des rendements rapportés à ce jour dans la littérature. En effet, les cinq études présentées en introduction ayant réalisées des exomes en prénatal dans des cohortes de taille importante obtenaient un rendement global de 18,7%, allant de 8,5% pour Lord et al. à 32% pour Normand et al. (36) (39)

Ces rendements diffèrent largement selon les équipes. Une revue de la littérature a analysé en 2017 les taux diagnostics des exomes réalisés en prénatal et rendait compte d'un rendement allant de 6% jusqu'à 80% pour d'autres études que celles présentées en introduction (97). Ces grandes variations de rendement semblent être liées aux tailles des cohortes, aux critères d'inclusion et aux méthodes de filtration des variants (exome en solo vs trio, etc.).

Lord et al. représente la plus grande cohorte décrite en prénatal ayant bénéficié d'un séquençage d'exome (610 patients) (36). Leurs critères d'inclusion étaient peu précis et tendent ainsi à sélectionner des cas non génétiques. Par exemple, les ventriculomégalies constituaient un critère d'inclusion sans autre description de taille ou d'association avec d'autres malformations. Pour les malformations du système nerveux central étaient considérés les kystes de la fosse postérieure ainsi que "toute anomalie majeure du système nerveux central" sans autre description. Par ailleurs, une grande partie de leur cohorte était

représentée par des fœtus porteurs d'une clarté nucale augmentée isolée (22%), signe connu comme très peu rentable en termes d'analyse génétique lorsqu'il est non persistant.

Au contraire, Normand et al. présentent une étude avec un rendement diagnostique global bien plus élevé (39). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'une majorité des fœtus inclus, 71% (104/146) étaient porteurs de plus d'une anomalie échographique, avec 27% (40/146) qui en présentaient quatre ou plus. Ainsi, une étiologie génétique semble être plus fréquente en cas de malformations congénitales multiples. De plus, une partie des fœtus étaient inclus après autopsie. Leur évaluation clinique était donc beaucoup plus précise que ceux détectés seulement par échographie, maximisant ainsi les chances de classer un variant comme pathogénique grâce à un bilan clinique plus exhaustif.

Ainsi, la comparaison des rendements globaux de différentes séries d'exome prénataux est complexe, notamment à cause de la diversité des critères d'inclusion.

Dans le cadre de cette cohorte de 37 fœtus, les critères d'inclusion ont été précisément définis avant le début de l'étude. Ils étaient spécifiques, non ambiguës à l'échographie (par exemple, gros reins hyperéchogènes). L'avis d'expert a été requis pour des signes plus ambiguës tels que l'hypoplasie vermienne ou les atteintes ophtalmologiques. Ceci a permis d'inclure les fœtus avec un grand risque de présenter une cause génétique à leur malformation et donc d'obtenir un rendement diagnostique comparable à l'étude de Normand et al.

II. Corrélation phénotype génotype en prénatal

Nous avons pu observer (cf tableau 13) que dans 82 % des cas des 11 cas avec diagnostic étiologique certains, les signes en anténatal étaient compatibles avec la connaissance

actuelle du syndrome génétique en lien avec des variations de ce gène. En revanche, 2 cas avec un diagnostic positif ne présentaient pas des signes spécifiques attendus.

- Le fœtus porteur d'un variant pathogène dans le gène *TRIP4*, responsable de syndrome avec atrophie musculaire spinale (OMIM #616866) et de dystrophie musculaire congénitale (OMIM #617066) était porteur d'un œdème sous-cutané.
- Le fœtus porteur d'un variant pathogène dans le gène *DYNC1H1*, responsable de maladie de Charcot-Marie-Tooth (OMIM #614228), d'atrophie musculaire spinale (OMIM #158600) et de déficience intellectuelle (OMIM #614463).

A ce jour, la majorité des pathologies ont été décrites à partir de cohortes de patients en postnatal. Le développement de bases de données permettant de référencer les tableaux cliniques et les gènes ayant une expression prénatale serait intéressant. Par exemple, une rubrique « expression prénatale » serait utile à individualiser dans OMIM, ce qui permettrait de mieux définir les expressions prénatales de certains syndromes génétiques et de colliger certains signes spécifiques du prénatal tels que hyperclarté nucale, hydrops etc De même, lors de la déclaration d'un variant pathogène sur des bases de données comme ClinVar, l'origine prénatale ou postnatale pourrait être spécifiée lors de l'implémentation du variant. Enfin des panels de gènes d'expression fœtale type PanelAPP existent ([Fetal anomalies \(Version 1.974\) \(genomicsengland.co.uk\)](#)) mais ne décrivent pas les signes cliniques associées en période prénatale.

III. Analyse du rendement panel versus exome

L'analyse d'une liste prédéfinie de gènes d'un panel bioinformatique a permis d'apporter un diagnostic étiologique dans 19% des cas. L'analyse de l'exome dans sa totalité, réalisé dans un second temps, a permis d'améliorer le rendement global de 11%, avec une variabilité selon les indications.

Ces deux méthodes d'étude possèdent des avantages et des inconvénients qu'il convient de garder en mémoire : l'étude d'un panel de gènes présélectionnés permet d'étudier uniquement des gènes connus pour être responsables du signe clinique présent chez le patient et pour lesquels il existe une réelle expertise dans des laboratoires de référence, rendant plus sûre l'interprétation des variants retrouvés. Le plus faible nombre de variants à analyser permet également une analyse des données plus rapide pour le biologiste. A l'inverse, l'analyse des variations de l'exome complet ne se limite donc pas aux gènes connus en pathologie humaine : un variant identifié dans un gène non connu en pathologie humaine sera alors systématiquement considéré comme un variant de signification clinique incertaine, ce qui est difficile à gérer dans le cadre du prénatal (cf chapitre ci-dessous). L'analyse de l'exome peut être restreinte à l'OMIMome (ensemble des gènes connus en pathologie humaine et présents dans la base OMIM) : Cette restriction peut écarter de l'analyse les nouveaux gènes décrits et non encore référencés dans la base OMIM. Enfin, les variations observées par l'étude de l'OMIMome peuvent n'avoir aucun lien avec l'indication initiale (par exemple, variation dans un gène de DI sans signe clinique en anténatal). La gestion de ces données incidentes est également très difficile dans le cadre d'un diagnostic prénatal.

IV. Variations de signification clinique inconnue en prénatal

Les variations identifiées après analyse génétique peuvent être classées en 3 grandes catégories : les variations bénignes ou probablement bénignes (classe 1 et 2 de la classification ACMG), les variations pathogènes ou probablement pathogènes (classe 4 et 5). Les variations de signification incertaine (VSI) correspondent à des variations dont il est impossible au moment de leur découverte de les classer comme bénins ou pathogènes. Il s'agit le plus souvent de variants rares, ayant un impact sur la protéine mais dont l'impact ne peut être prédite. Par exemple, il peut s'agir de variation faux sens dans un gène connu mais non déjà rapporté en pathologie humaine, ou bien une mutation stop de novo dans un gène non connu en pathologie humaine (GUS, gene of unknown significance)

Notre étude a mis en évidence 5 VSI dans les gènes *PKD1*, *PKD2*, *MAST1* et *TUBB*, l'ensemble de ces gènes sont connus en pathologie humaine. La nature et le caractère non rapporté de ces variants n'a pas permis d'affirmer leur pathogénicité. En plus de cela, pour *MAST1* et *TUBB*, les signes foëtaux présents n'étaient pas spécifiques des atteintes déjà décrites liées à ces gènes dans la littérature.

La découverte d'un tel VSI pose la question de la transmission de l'information aux cliniciens en charge du couple et au couple lui-même. Certains VSI, sans aucune possibilité de reclassement dans la catégorie bénin ou pathogène, ne seront pas mentionnés durant la période prénatale, ni aux cliniciens ni aux parents car cela n'aura aucun impact sur la prise en charge de la grossesse. Dans certains cas très particuliers, il peut être pertinent de discuter ce VSI avec le clinicien prescripteur, afin de motiver, par exemple, une réévaluation clinique d'un parent porteur de la variation, dans le but de pouvoir reclasser le variant comme pathogène. Sauf exception discutée au préalable avec les cliniciens, le compte rendu

d'analyse donné aux parents ne mentionne pas ces VSI. Ces VSI ne permettront pas la réalisation d'un diagnostic prénatal pour une prochaine grossesse

Une réévaluation régulière de ces VSI est importante : Ainsi, par exemple, une réévaluation des données obtenues en anténatal peut être demandée à la naissance de l'enfant : la reclassification de certains VSI pourra se faire devant la présence de nouveaux signes cliniques plus spécifiques. Il sera alors nécessaire d'en informer les parents lors d'une consultation dédiée.

v. Données incidentes et prénatal

Un autre risque lié à l'analyse d'un grand nombre de gènes est celui d'avoir des découvertes incidentes.

Les données incidentes sont des données de nature variable (variation hétérozygote du gène CFTR, femme vectrice du gène DMD, anomalies sur les gonosomes, variation dans le gène BRCA1 ...) découvertes fortuitement lors de l'analyse et n'ayant aucun lien avec l'indication initiale. Elles sont à différencier des données secondaires qui sont des données recherchées activement dans des données d'exome ou de génome sur une liste de gènes prédéfinis et actionnables, c'est-à-dire pour lesquels une prise en charge médicale adaptée est possible, sur le plan thérapeutique ou préventif (exemple, gènes de prédisposition aux cancers, gènes de cardiomyopathie, gènes d'hypercholestérolémie ...).

Plusieurs points sont à considérer concernant ces données incidentes :

- L'autonomie du patient concernant son droit à l'information
- La qualité l'information médicale
- L'utilité clinique de la donnée en question

- Le changement de statut pour le patient qui passe du statut de patient asymptomatique à celui de patient à risque pour la pathologie associée à la donnée incidente
- Les enjeux psychologiques pour le patient et sa famille
- L'application du dispositif d'information à la parentèle

De plus, l'article 16-10 du Code Civil autorisait la réalisation d'un test génétique uniquement si le patient consentait à l'analyse dans une finalité précise, ce qui rendait impossible le consentement pour avoir connaissance d'une donnée incidente, par nature inconnue. Hors, dans un certain nombre de cas, les données incidentes, découvertes en prénatal ou en postnatal, peuvent avoir une grande importance pour l'enfant ou ses parents.

En France, la révision de la loi de bioéthique du 2 août 2021 a accordé la possibilité de communiquer au patient les données incidentes en postnatal et en prénatal (modification de l'article 16-10 du code civil et de l'article L'article 2131-1 du code de la santé public)

L'article 16-10 du Code Civil a donc été modifié (modification du 2 août 2021):

“3° Le cas échéant, de la possibilité que l'examen révèle incidemment des caractéristiques génétiques sans relation avec son indication initiale ou avec son objectif initial mais dont la connaissance permettrait à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil en génétique, ou de soins ;

4° De la possibilité de refuser la révélation des résultats de l'examen de caractéristiques génétiques sans relation avec l'indication initiale ou l'objectif initial de l'examen ainsi que des risques qu'un refus ferait courir aux membres de sa famille potentiellement concernés, dans le cas où une anomalie génétique pouvant être responsable d'une affection grave justifiant de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins serait diagnostiquée.”

Art. 16-10 Code Civil

L'article 2131-1 du code de la santé public a donc été complété par deux alinéas (modification du 2 août 2021): :

« La femme enceinte est également informée que certains examens de biologie médicale à visée diagnostique mentionnés au IV peuvent révéler des caractéristiques génétiques fœtales sans relation certaine avec l'indication initiale de l'examen et que, dans ce cas, des investigations supplémentaires, notamment des examens des caractéristiques génétiques de chaque parent, peuvent être réalisées dans les conditions du dispositif prévu à l'article L. 1131-1.

« Le médecin mentionné au IV du présent article communique à la femme enceinte ainsi que, si cette dernière le souhaite, à l'autre membre du couple, lorsque la femme vit en couple, sauf opposition de leur part, les résultats de ces examens et leur donne toute l'information utile à leur compréhension. Si les résultats le justifient, il les adresse à un médecin qualifié en génétique, le cas échéant membre d'une équipe pluridisciplinaire. »

Il est important de noter que ces textes ne rendent pas la communication de ces données obligatoires, et que cette nouvelle possibilité ne doit pas impacter l'examen pour l'indication initiale. Par ailleurs, le patient peut également s'opposer à la communication de telles données peu importe leur gravité potentielle ou leur nature. Ces changements récents nécessitent la mise en place de recommandations de bonnes pratiques afin d'uniformiser la conduite à tenir dans de telles situations. Ainsi, il est important de se questionner sur l'impact de rendre de tels résultats sur les couples. On peut se demander si la révélation d'une donnée incidente avec un début d'expression à l'âge adulte peut risquer de modifier la manière dont est perçu, voire traité, l'enfant par ses parents. De telles données devraient-elles être rendues en cas de résultat négatif pour l'indication initiale? Pourrait-il imaginer d'autoriser l'accès à une interruption médicale de grossesse pour des données incidentes

d'une particulière gravité (par exemple, diagnostic d'un déficit intellectuel sans symptôme détectable à l'échographie) ?

La décision du rendu ou non de telles données incidentes, ainsi que les conditions d'une telle information paraît donc délicate. Il semble néanmoins qu'elles soient également au cœur des préoccupations des parents. En effet, selon Kalynchuk et al. 2015, lors de l'évaluation des attentes de 186 couples en cours de grossesse aux Etats-Unis concernant la réalisation d'un séquençage d'exome en prénatal, 75% souhaiteraient connaître l'existence d'une pathologie de leur fœtus qui surviendrait à l'âge adulte, qu'elle soit traitable ou non (98). Cette étude réalisée aux Etats-Unis ne peut être extrapolée à la population française de par la différence de contexte socio-culturel, mais elles suscitent de véritables questionnements qui mériteraient d'être étudiés en France.

Nambot et al. a rapporté le ressenti de patients pour lesquels une donnée incidente avait été découverte lors de la réalisation du séquençage d'un panel de gènes de prédisposition aux cancers (99). Dans cette étude, 2500 patients atteints de cancers (76% du sein, 15% digestifs et 9% d'autres organes) ont acceptés l'étude d'un panel de 47 gènes impliqués dans un large spectres de cancers Le ressenti de 10 patients a été évalué suite à la découverte d'une donnée incidente (découverte d'un variant pathogène sans lien avec le cancer pour lequel l'analyse était réalisée, comme la découverte d'un variant pathogène dans le gène BRCA2 chez un patient adressé pour un lymphome de Hodgkin par exemple). Parmi ces 10 patients, 30 % (3/10) ne s'étaient pas senti suffisamment préparé pour un tel résultat, et un seul était ambivalent sur son souhait de connaître un tel résultat s'il devait de nouveau être exposé à une telle situation. Cela nous montre bien le souhait des patients d'être informé de telles données, mais nous montre aussi que l'explication à donner en amont de l'analyse est primordiale.

VI. Impact du séquençage d'exome sur le vécu des patients dans

leur prise en charge

Le ressenti des patients lors de la réalisation d'un séquençage d'exome au cours de la grossesse constitue un aspect important à analyser. En effet, leur point de vue est essentiel à une bonne qualité des soins, tout particulièrement pour la médecine fœtale qui se construit autour du couple pour le meilleur accompagnement possible de leur grossesse.

Kalynchuk et al. 2015 a tenté d'évaluer les attentes de 186 couples en suivi de grossesse chez qui un exome prénatal a été proposé (98). Une importante majorité, 92,9% (170/186) souhaitaient connaître la cause d'un problème médical présenté par leur fœtus. Il est néanmoins intéressant de noter qu'une moindre proportion serait favorable à la réalisation d'un séquençage d'exome en prénatal (53,3%, 97/186). Comment expliquer cette différence ? Elle semble en partie liée à la barrière représentée pour certains couples par un prélèvement invasif (parmi les couples n'acceptant pas le WES, 80/186 soit 44.2% accepteraient l'analyse s'il n'y avait pas le geste d'amniocentèse). Cette limitation n'est donc pas propre au séquençage d'exome et les nouvelles méthodes de dépistage prénatal non invasives semblent être une piste prometteuse dans ce sens.

Par ailleurs, le développement du séquençage haut-débit entraîne une quantité d'informations supplémentaires importante à délivrer aux couples. On peut s'interroger sur l'impact que cela aura sur des patients pour la plupart dans un état d'anxiété important face à l'annonce d'une malformation fœtale. Cette quantité d'information peut-elle nuire à la bonne compréhension des implications de tel examen ? Bien qu'une information claire et exhaustive soit nécessaire afin de respecter leur autonomie et délivrer un consentement éclairé.

L'attente des résultats constitue ensuite une étape difficile où les patients doivent se préparer à un résultat potentiellement grave pour leur fœtus qui continue à se développer durant cette période. Wou et al. 2018 en interrogeant 29 couples chez qui un exome en prénatal a été réalisé a montré que cette période, de plusieurs semaines à plusieurs mois, était en effet particulièrement éprouvante pour ces couples, comparé aux autres analyses génétiques souvent plus rapides (100).

Comment la découverte des résultats est-elle ensuite vécue ? Et quelle différence un résultat positif ou négatif entraîne-t-il sur celui-ci ? Wou et al. 2018 montre que seul un tiers des 29 couples interrogés ont trouvé un bénéfice psychologique au séquençage d'exome en prénatal, que le résultat soit positif ou négatif (100). Parmi les résultats positifs, les patients concernés évoquent le fait d'être rassuré de pouvoir éviter la récurrence en cas de nouvelle grossesse grâce à l'accès au diagnostic prénatal ou pré-implantatoire, mais que le risque de récurrence constitue malgré tout une source d'anxiété. A l'inverse, parmi les résultats négatifs, certains le considèrent de manière positive car permettant d'écartier les causes génétiques les plus probables, quand d'autres évoquent le doute persistant concernant l'existence d'une pathologie que l'examen n'aurait pas permis de diagnostiquer

Ainsi par exemple, un résultat positif soulève plusieurs interrogations. Comment s'assurer de la bonne compréhension de la pathologie diagnostiquée par les patients ? Dans le cas d'une malformation déjà grave, un résultat positif permet-il d'apporter des informations supplémentaires sur le plan pronostic ? Par ailleurs, il existe une incertitude pronostic liée à certains diagnostics, notamment par manque de corrélation entre la clinique en pré et postnatal. Quel sera l'impact de cette incertitude sur les patients ? Est-ce que la confrontation des données génétiques et des données échographiques ont permis de préciser l'atteinte et le pronostic fœtal ? Enfin, un résultat positif peut impacter bien plus

que la grossesse en cours : en cas de variation transmise, elle aura un impact sur les futures grossesses, mais aussi sur le parent porteur et possiblement sur le reste de sa famille. Cette éventualité est-elle bien appréhendée par les patients et leur ferait-elle reconsidérer leur désir de réaliser un tel examen ?

Le résultat négatif, lui, permet de considérer l'examen comme normal dans les limites de la technique et des connaissances actuelles, mais laisse subsister une incertitude concernant l'absence de pathologie génétique responsable du tableau clinique. Nous pouvons nous interroger sur le ressenti des patients dans un tel cas de figure, cette annonce après l'attente difficile d'un résultat sera-t-elle plus bénéfique que celle liée à la seule connaissance de la malformation ? Nous pouvons par exemple prendre le cas des agénésies du corps calleux pour lequel les quatre patients inclus ont reçu un résultat négatif. Lei et al. 2022 observait que parmi les 10 fœtus avec agénésie du corps calleux et exome négatif, 70% (7/10) présentaient un développement normal durant leurs cinq premières années de vie, 20% (2/10) un développement à la limite de la normale sur certains aspects comme la motricité fine et globale et le langage, et 10% (1/10) souffraient d'un réel retard psychomoteur global (101). Sotiriadis et al. 2012 a montré que sur 132 cas d'agénésies isolées du corps calleux diagnostiqués en prénatal et publiés dans la littérature, 71,2% (94/132) présentaient un développement psychomoteur normal, et 15,2% (22/132) une déficience intellectuelle sévère. Dans ce cas, la réalisation d'un séquençage d'exome aura permis de préciser le pronostic qui semble plus favorable pour les patients avec un exome négatif qu'en l'absence d'analyses génétique, il convient de voir comment sera vécue cette annonce dans cette situation par les patients (102).

VII. Faisabilité dans un laboratoire diagnostic

Le délai de 6 semaines pour le rendu des résultats a donc été tenu au cours de cette étude. Néanmoins, une étude menée par Kalynchuk et al. en 2015 a révélé que parmi les 186 couples en cours de grossesse interrogés, 48%, estiment qu'un délai de rendu acceptable se situerait entre 1 et 3 semaines (98). Mellis et al. 2015 lors d'une revue systématique de la littérature rendent compte d'un délai de rendu médian de 20 jours (intervalle entre 4 et 141) pour 15 études (103).

Nous nous devons, dans la mesure du possible, de faire en sorte de réduire la durée d'un tel examen. Un tel défi semble réalisable, grâce aux pistes d'amélioration proposées ci-dessous, qui permettrait alors d'obtenir une durée moyenne entre la réception des prélèvements et la validation biologique du compte-rendu final proche de 3 semaines au maximum.

Concernant le délai entre la réception des prélèvements et le lancement du séquençage, un débit d'inclusion de patients suffisant est nécessaire pour permettre de tenir un délai maximum de 15j. Deux solutions semblent possibles pour augmenter le débit des inclusions : soit mutualiser les analyses sur plusieurs CPDPN dans un même laboratoire, soit mixer des analyses postnatales et prénatales dans ces séries. Concernant l'étape de traitement bio-informatique des données de séquençage, le délai pourrait être réduit à 5 jours en optimisant les flux informatiques de traitement des données de séquençage. Le délai d'interprétation de 7j peut être encore réduit en augmentant le nombre de biologistes interpréteurs au sein du laboratoire. Nos estimations locales nous permettent donc de fixer un objectif de 23 jours entre la réception de l'échantillon fœtal et la validation biologique du compte-rendu final.

VIII. Impact pour les familles et conseil génétique

Dans le cas de notre étude, l'ACPA réalisée en parallèle chez chaque cas index inclus est revenue négative dans l'ensemble des cas. Le séquençage d'exome permet donc d'améliorer significativement le diagnostic de pathologies génétiques constitutionnelles dans l'étude des indications ciblées sélectionnées ici.

L'évaluation du risque pour les grossesses ultérieures est une interrogation majeure des couples lors de la découverte d'une anomalie génétique lors d'une grossesse. Notre étude, réalisée en trio, a permis de préciser ce risque chez les cas positifs, et a rendu possible la réalisation d'un diagnostic prénatal en cas de nouveau projet parental.

Ainsi parmi les 11 diagnostics positifs de notre étude, 6 concernaient des pathologies autosomiques récessives (gènes *CEP290*, *ASPM*, *PLK4*, *TRIP4*, *BBS1*, *LZTR1*) avec risque de 25 % de récurrence en cas de grossesse ultérieure. Les cinq autres diagnostics positifs concernaient des pathologies autosomiques dominantes de novo avec un risque faible de récurrence mais non nul en cas de mosaïque germinale, donnant ainsi également accès aux parents à un diagnostic prénatal en cas de nouvelle grossesse.

Conclusion

En conclusion, le rendement diagnostique global obtenu dans cette cohorte de 37 fœtus (30%) est proche des rendements déjà rapportés dans la littérature. Cela confirme donc l'intérêt du séquençage d'exome en prénatal pour les indications sélectionnées dans cette étude, comparativement au caryotype ou à l'analyse chromosomique par puce à ADN. L'analyse de l'exome fœtal a permis d'établir un diagnostic étiologique pour 11 cas, et ainsi d'améliorer la prise en charge médicale de ces familles : une information ainsi qu'un conseil génétique plus précis a pu leur être donné concernant les aspects pronostics de l'enfant à naître ainsi que le risque de récurrence pour une prochaine grossesse.

La comparaison du rendement diagnostique entre l'approche ciblée sur un panel bioinformatique limité aux gènes connus et l'analyse de l'exome complet montre que l'analyse globale de l'exome améliore de façon importante le rendement diagnostique (30 % versus 19%). Nous observons néanmoins que les rendements sont très variables selon les indications : il conviendrait donc de poursuivre ce travail sur une plus grande série de familles afin de mieux quantifier l'apport de l'exome versus panel pour les différentes entrées cliniques.

D'un point de vue organisationnel, nous avons montré que la réalisation d'un exome prénatal est compatible avec les délais de la grossesse. Un tel défi est rendu possible grâce à l'optimisation de chaque étape du processus, depuis le prélèvement du fœtus et ses parents jusqu'à la validation biologique du compte-rendu final. Il est encore possible de raccourcir les délais de rendu, actuellement à 6.7 semaines, en continuant à améliorer ces étapes, notamment grâce aux pistes proposées dans ce travail pour tendre vers un délai moyen de 3 semaines, qui semble correspondre aux souhaits des patients (98).

La pluridisciplinarité dans la prise en charge des grossesses à risque est absolument essentielle lors de la prescription d'un exome en prénatal. En effet, le diagnostic d'une pathologie génétique est le fruit d'un travail collaboratif entre obstétriciens, qui évaluent le développement du fœtus et suivent les parents le long de la grossesse, généticiens cliniciens, qui apportent leur expertise des pathologies génétiques en prénatal comme en postnatal, et biologistes qui réalisent l'examen et interprètent les résultats en fonction des éléments cliniques communiqués. C'est seulement au terme de cette étroite coopération, qui se matérialise notamment à travers le CPDPN, que la meilleure information possible peut être donnée aux familles : les indications d'examens doivent être discutées au cas par cas, mais aussi les conditions de rendu des résultats, qu'ils soient positifs, négatifs, de signification incertaine ou en cas de données incidentes. De telles discussions nécessitent également de tenir compte du contexte, du vécu, de la bonne compréhension des enjeux et des souhaits des parents.

Le diagnostic prénatal ne peut se résumer à mettre une cause sur un signe. Son but premier est d'accompagner les patients afin de leur assurer une prise en charge globale, et ainsi de s'inscrire dans une démarche de médecine humaniste juste, équitable et éthique envers chacun.

VU

Strasbourg, le 19.09.2022

Le président du jury de thèse

Professeur SANANES

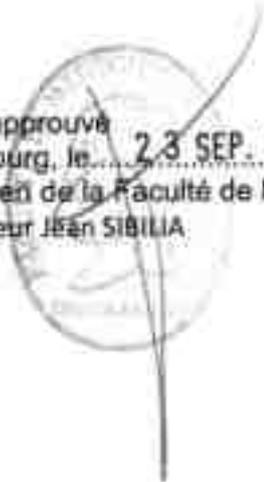
Pr Nicolas SANANES
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
HÔPITAL UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Pôle de Gynécologie - Obstétrique
TEL : 03 88 55 31 14 - Fax : 03 89 95 34 16
N° APPS : 1010002934 4

VU et approuvé

Strasbourg, le 23 SEP. 2022

Le Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILLA



Annexes

Annexe 1 : Présentation des variants pathogène ou probablement pathogène retenus parmi les cinq articles présentés en introduction

Ca s	source	Mécanisme moléculaire	Phénotype	Gene	NM_:c.	p.	Type variant	Hérité/ de novo	Mode	Zygosité
1	Normand et al.	actine/myosine		ACTA1	NM_001100.4:c.116G>A	p.R39H	Missense	de novo	AD	Hétérozygote
2	Boissel et al.	actine/myosine	Ventriculomégalie	ACTB	NM_001101:c.617G>A	p.R206Q	Missense	de novo	AD	Hétérozygote
3	Petrovski et al.	actine/myosine	Dilatation vésicale, atrésie uréthrale, dilatation gastrique	ACTG2	NM_001199893.1:c.640C>T	Arg214Cys	Missense	De novo	AD	
4	Normand et al.	voie de signalisation		ADGRG6	NM_020455.6:c.2677C>T	p.R893X	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote
5	Fu et al.	RNA métabolisme	Agénésie vermis cérébelleux et du septum pellucidum	AFF2	c.1262 + 1G > T		Splice donor	?	XLR	Hémizygote
6	Fu et al.	divers	Dysplasie rénale multikystique unilatérale	AGT		p.T440R	Missense	Hérités	AR	Homozygote
7	Fu et al.	ciliopathie	Atrium unique, ventricule unique, agénésie du corps calleux	AHI1		p.E1086G	Missense	Hérités	AR	Homozygote
8	Normand et al.	protéine métabolisme		ALG12	NM_024105.4:c.437G>A	p.R146Q	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
8	Normand et al.	protéine métabolisme		ALG12	NM_024105.4:c.930_931delAC	(p.R311fs)	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite
9	Lord et al.	voie de signalisation	Cardiaque	ANKRD11	NM_013275.6:c.5957_5958del	p.Arg1986IlefsTer45	Frameshift	de novo	AD	Hétérozygote
10	Fu et al.	voie de signalisation	Septum interventriculaire	ANKRD11		p.S1271X	Nonsense	?	AD	Hétérozygote
11	Normand et al.	divers		AR	NM_000044.6:c.1814A>G	p.D605G	Missense	Hérité mère	XLR	Hémizygote
12	Lord et al.	divers	Squelettique	ARCN1	NM_001655.5:c.52dup	p.Ser18PhefsTer13	Frameshift	de novo	AD	Hétérozygote
13	Petrovski et al.	ciliopathie	Profil anormal, fente palatine, encéphalocele, holoprosencephalie, polydactylie	ARMC9	NM_025139.5:c.601G>T	Glu201Ter	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote

14	Fu et al.	voie de signalisation	Tetralogie de Fallot, fente labio-palatine, polydactylie	ASPH		p.X226E		Hérités	AR	Homozygote
15	Lord et al.	protéine métabolisme	Cérébral	B3GLCT	NM_194318.3:c.660+1G>A	p.(?)	Splice donor	Hérité	AR	Homozygote
16	Boissel et al.	ciliopathie	Polydactylie post-axiale pieds et main droite, néphromégalie, poumon droit à deux lobes, poumon gauche à lobe unique	BBS10	NM_024685:c.1241T>C	p.L414S	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
16	Boissel et al.	ciliopathie		BBS10	NM_024685:c.909_912del	p.S303fs	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite
17	Fu et al.	ciliopathie	Dysplasie multikystique rénale bilatérale, ventriculomegalie, polydactylie	BBS2		p.R339X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
18	Fu et al.	ciliopathie		BBS2		p.R275X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
19	Lord et al.	RASopathies	Multisystème	BRAF	NM_001374258.1:c.770A>G	p.(Gln257Arg)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
20	Fu et al.	tubuline et microtubule	Microcephalie, RCIU	BUB1B		p.R550X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
20	Fu et al.	tubuline et microtubule		BUB1B		p.R814H	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
21	Fu et al.	ciliopathie	Fente labio-palatine	C2CD3		IVS23-1C>A		Hérités	AR	Homozygote
22	Fu et al.	ciliopathie	hypoplasie cérébelleuse, fente labio-palatine	C5orf42		p.Q1853X	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote
23	Fu et al.	ciliopathie	Fente labio-palatine	C5orf42		p.Q1853X	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote

24	Normand et al.	ciliopathie		C5orf42	NM_023073.4:c.3667C>T	p.Q1223X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
24	Normand et al.	ciliopathie		C5orf42	NM_023073.4:c.1372-2A>G		Splice acceptor	Hérité	AR	Hétérozygote composite
25	Fu et al.	ciliopathie	Dysplasie rénale multikystique unilatérale	CC2D2A		p.I1221F	Missense	Hérités	AR	Homozygote
26	Lord et al.	ciliopathie	Cardiaque	CCDC103	NM_213607.3:c.461A>C	p.(His154Pro)	Missense	Hérité	AR	Homozygote
27	Fu et al.	voie de signalisation	Hydrocephalie, kyste épendymaire	CCDC88C		p.I1709N	Missense	Hérités	AR	Homozygote
28	Lord et al.	voie de signalisation	Multisystème	CDKN1C	NM_001122630.2:c.184_185dup	p.(Pro63AlafsTer199)	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote
29	Boissel et al.	ciliopathie	Signe dent molaire, méningocele occipital, reins hyperéchogènes, polydactylie post-axiale main gauche	CEP290	NM_025114.3:c.6401T>C	p.I2134T	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
29	Boissel et al.	ciliopathie		CEP290	NM_025114.3:c.4195-1G>A	p.(?)	Splice acceptor	Hérité	AR	Hétérozygote composite
30	Lord et al.	DNA métabolisme	Cardiaque	CHD7	NM_001165963.4:c.2858T>C	p.(Ile953Thr)	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
31	Lord et al.	DNA métabolisme	Multisystème	CHD7	NM_017780.4:c.988C>T	p.(Gln330Ter)	Nonsense	de novo	AR	Hétérozygote
32	Lord et al.	DNA métabolisme	Multisystème	CHD7	NM_017780.4:c.757del	p.(Val253CysfsTer52)	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
33	Boissel et al.	DNA métabolisme	Tétralogie de Fallot, atrésie de l'œsophage	CHD7	NM_017780:c.5428C>T	p.R1810X	Nonsense	de novo	AR	Hétérozygote
34	Lord et al.	recepteur	Squelettique	CHRNA	NM_005199.4:c.459dup	p.(Val154SerfsTer24)	Frameshift	Hérité	AR	Homozygote

35	Lord et al.	recepteur	Multisystème	CHRNA	NM_005199.5:c.1010_1011del	p.(His337LeufsTer60)	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite
36	Lord et al.	recepteur	Multisystème	CHRNA	NM_005199.4:c.459dup	p.(Val154SerfsTer24)	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite
37	Normand et al.	recepteur		CHRNA	NM_005199.5:c.136C>T	p.R46X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
37	Normand et al.	voie de signalisation		CHRNA	NM_005199.5:c.459dupA	p.V154fs	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite
38	Normand et al.	collagène et autres ECM		COL11A1	NM_001854.4:c.2739_2747del	p.P914_G916del		de novo	AR	Hétérozygote
39	Lord et al.	collagène et autres ECM	Squelettique	COL1A1	NM_000088.4:c.3443G>A	p.(Gly1148Asp)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
40	Lord et al.	collagène et autres ECM	Squelettique	COL1A1	NM_000088.4:c.2723G>T	p.(Gly908Val)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
41	Normand et al.	collagène et autres ECM		COL1A1	NM_000088.4:c.2110G>A	p.G704S	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
42	Normand et al.	collagène et autres ECM		COL1A1	NM_000088.4:c.2533G>A	p.G845R	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
43	Normand et al.	collagène et autres ECM		COL1A1	NM_000088.4:c.2164G>A	p.G722S	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
44	Normand et al.	collagène et autres ECM		COL1A2	NM_000089.4:c.1378G>A	p.G460S	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
45	Normand et al.	collagène et autres ECM		COL1A2	NM_000089.4:c.2576G>A	p.G859D	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
46	Petrovski et al.	collagène et autres ECM	Dysplasie squelettique, micromelie, profil anormal, micrognathie, pieds bots, ambiguïté sexuelle, clarté nucale à 3,5 mm	COL2A1	NM_001844.4:c.1358G>T	Gly453Val	Missense	De novo	AR	

47	Petrovski et al.	collagène et autres ECM	Anomalie de la morphologie cérébelleuse, hypoplasie vermienne, cardiomégalie	COL4A1	NM_001845.5:c.2485G>C	Gly829Arg	Missense	De novo	AR	
48	Normand et al.	collagène et autres ECM		COL4A1	NM_001845.6:c.2879G>T	p.G960V	Missense	Hérité mère mosaïque	AR	Hétérozygote
49	Fu et al.	collagène et autres ECM	Agénésie rénale droite; oligohydramnios	COL4A4		p.P1572L	Missense	Hérités	AR	Homozygote
50	Lord et al.	metabolisme	Multisystème	COQ9	NM_020312.4:c.730C>T	p.(Arg244Ter)	Nonsense	Hérité	AR	Homozygote
51	Petrovski et al.	ciliopathie	Malformation Dandy-Walker, hypoplasie vermienne, méningocele	CPLANE1	NM_023073.3:c.7477C>T	Arg2493X	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote
52	Fu et al.	protéine métabolisme	Malformation Dandy-Walker ; Cardiomégalie	DCAF8		p.R149X	Nonsense	?	AR	Hétérozygote
53	Normand et al.	RNA métabolisme		DDX3X	NM_001193416.3:c.1703C>T	p.P568L	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
54	Lord et al.	ciliopathie	Cardiaque	DNAH11	NM_001277115.2:c.13075C>T	p.(Arg4359Ter)	Nonsense	Hérité	AR	Homozygote
55	Fu et al.	ciliopathie	Atrium unique, ventricule unique, Sténose pulmonaire, isomérisme	DNAH11	c.3426-1G > A		Splice acceptor	Hérités	AR	Homozygote
56	Fu et al.	ciliopathie	hydrocéphalie sévère	DNAH5		p.R2013X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
56	Fu et al.	ciliopathie		DNAH5		p.S3843L	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
57	Normand et al.	recepteur		DOK7	NM_173660.5:c.437C>T	p.P146L	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
58	Normand et al.	recepteur		DOK7	NM_173660.5:c.514G>A	p.G172R	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
59	Boissel et al.	voie de signalisation	Tétralogie de Fallot, atrésie oesophagienne	DSTYK	NM_015375:c.2125C>T	p.R709X	Nonsense	de novo	AR	Hétérozygote

60	Normand et al.	voie de signalisation		DVL1	NM_004421.3:c.1519del	p.W507fs	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
61	Lord et al.	ciliopathie	Squelettique	DYNC2H1	NM_001377.3:c.6709C>T	p.(Arg2237Ter)	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
62	Lord et al.	ciliopathie	Squelettique	DYNC2H1	NM_001377.3:c.7435C>T	p.(Gln2479Ter)	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
63	Normand et al.	ciliopathie		DYNC2H1	NM_001080463.2:c.10885C>T	p.R3629X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
63	Normand et al.	ciliopathie		DYNC2H1	NM_001080463.2:c.11230C>T	p.L3744F	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
64	Normand et al.	RNA métabolisme		EIF2B2	NM_014239.4:c.586C>T	p.P196S	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
64	Normand et al.	RNA métabolisme		EIF2B2	NM_014239.4:c.599G>T	(p.G200V)	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
65	Boissel et al.	facteur transcription	RCIU, myelomeningocele sacral avec malformation de Chiari type 2, polydactylie post-axiale du pied droit	EP300	NM_001429:c.102_105del	p.G34fs	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
66	Lord et al.	voie de signalisation	Spinal	EPHB4	NM_004444.5:c.759dup	p.(Ser254GlnfsTer10)	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
67	Lord et al.	voie de signalisation	Multisystème	EVC2	NM_147127.5:c.3637_3638insTT	p.(Trp1213PhefsTer11)	Frameshift	Hérité	AR	Homozygote
68	Fu et al.	RNA métabolisme	Agénésie du corps calleux	EXOSC3		p.Y225S	Missense	Hérités	AR	Homozygote

69	Boissel et al.	collagène et autres ECM	Brachycéphalie, exophthalmie, hypotélorisme, nez court, calcifications de la matière blanche et des ganglions de la base, thorax en cloche avec côtes courtes, raccourcissement des os longs, craniosynostose métopique avec hypotélorisme, platyspondilie thoracique, déformation ovoïde des vertèbres lombaires,	FAM20C	NM_020223:c.956G>A	p.R319K	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
69	Boissel et al.	collagène et autres ECM	vertèbres papillons thoraciques et sacrales, densité augmentée des os long et de la base du crâne	FAM20C	NM_020223:c.1528C>T	p.R510C	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
70	Normand et al.	collagène et autres ECM		FBN1	NM_000138.5:c.3299G>T	p.G1100V	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
71	Fu et al.	voie de signalisation	Ectrodactylie	FGFR2		p.S252W	Missense	?	AR	Hétérozygote
72	Lord et al.	voie de signalisation	Squelettique	FGFR3	NM_001163213.2:c.742C>T	p.(Arg248Cys)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
73	Lord et al.	voie de signalisation	Squelettique	FGFR3	NM_000142.5:c.1138G>A	p.(Gly380Arg)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
74	Petrovski et al.	voie de signalisation	Dysplasie squelettique sévère	FGFR3	NM_001163213.1:c.1124A>G	Tyr375Cys	Missense	De novo	AR	
75	Petrovski et al.	voie de signalisation	Femur <3e percentile	FGFR3	NM_001163213.1:c.1144G>A	Gly382Arg	Missense	De novo (tier 2)	AR	
76	Fu et al.	voie de signalisation	os long < 3e percentile	FGFR3		p.G380R	Missense	?	AR	Hétérozygote
77	Petrovski et al.	actine/myosine	Hétérotopie nodulaire périvericulaire, cisterna magna	FLNA	NM_001110556.1:c.5521delG	p.(Glu1841ArgfsX39)	Frameshift	De novo	AR	
78	Lord et al.	actine/myosine	Multisystème	FLNB	NM_001457.4:c.4657G>C	p.(Ala1553Pro)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote

79	Petrovski et al.	actine/myosine	Micrognathie, micromélie, pieds bots, petit estomac	FLNB	NM_001164317.1:c.502 G>A	Gly168Ser	Missense	De novo	AR	
80	Boissel et al.	actine/myosine	pieds bots, membres courts, pouces larges, mais fermées avec chevauchement des doigts	FLNB	NM_001164317:c.4732 G>C	p.A1578P	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
81	Petrovski et al.	voie de signalisation	Cystic hygroma, hydrops, hydranencephaly, arthrogryposis	FLVCR2	NM_017791.2:c.1509+1 G>A	NA	Splice donor	composite Hétérozygote	AR	composite het
81	Petrovski et al.	voie de signalisation		FLVCR2	NM_017791.2:c.1001dupT	Met334IlefsX37	Frameshift	Compound heterozygous	AR	compound het
82	Fu et al.	facteur transcription	Ventriculomégalie	FOXP2		IVS16-2A>G		?	AR	Hétérozygote
83	Boissel et al.	collagène et autres ECM	Cryptophthalmie droite, syndactylie mains et pieds, pharynx court, hypoplasie de l'épiglotte, hyperplasie pulmonaire, agénésie rénale unilatérale, atrésie vaginale	FRAS1	NM_025074:c.370C>T	p.R124X	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote
84	Normand et al.	voie de signalisation		FRMD4A	NM_018027.5:c.2723C>T	p.S908L	Missense	Hérités	AR	Homozygote
85	Fu et al.	metabolisme	Hydrocéphalie, pieds bots, RCIU	GALC		p.L634S	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
85	Fu et al.	metabolisme		GALC		p.R531H	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
86	Lord et al.	facteur transcription	Cardiaque	GATA4	NM_001308093.3:c.220del	p.(Ala74ProfsTer133)	Frameshift	de novo (presumed -dyad)	AR	Hétérozygote
87	Lord et al.	metabolisme	Multisystème	GBA	NM_000157.4:c.444del	p.(Ser149LeufsTer51)	Frameshift	Hérité	AR	Homozygote
88	Fu et al.	metabolisme	Os long < 4e percentile	GLB1		R457X	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote

89	Normand et al.	voie de signalisation		GLI3	NM_000168.6:c.3324C>G	p.Y1108X	Nonsense	de novo	AR	Hétérozygote
90	Fu et al.	metabolisme	Hygroma coli, dysplasie squelettique	GNPTAB		p.R364X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
91	Fu et al.	metabolisme		GNPTAB		IVS10 + 1C>A		Hérité	AR	Hétérozygote composite
92	Boissel et al.	voie de signalisation	Agénésie rénale bilatérale et des uretères, hypoplasie vésicale	GREB1L	NM_001142966:c.2903C>T	p.A968V	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
93	Boissel et al.	voie de signalisation	Agénésie rénale bilatérale	GREB1L	NM_001142966:c.293C>G	p.S98X	Nonsense	de novo	AR	Hétérozygote
94	Normand et al.	metabolisme		HCCS	NM_005333.5:c.308_309insAGT	p.V103dup		de novo	AR	Hétérozygote
95	Boissel et al.	facteur transcription	triventriculomégalie, encéphalocèle occipital	HIVEP2	NM_006734:c.2968_2971del	p.K990fs	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
96	Normand et al.	ciliopathie		IFT80	NM_020800.3:c.721G>C	p.G241R	Missense	Hérités	AR	Homozygote
97	Normand et al.	ciliopathie		INTU	NM_015693.4:c.1259+5G>T			Hérité	AR	Hétérozygote composite
97	Normand et al.	ciliopathie		INTU	NM_015693.4:c.1714C>T	p.R572X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
98	Fu et al.	voie de signalisation	Fente labio-palatine	IRF6		p.A61S	Missense	?	AR	Hétérozygote
99	Lord et al.	DNA metabolisme	Hydrops	KMT2D	NM_003482.4:c.3536del	p.(Gly1179AlafsTer33)	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
100	Lord et al.	DNA metabolisme	Cardiaque	KMT2D	NM_003482.4:c.673+1G>A	p.(?)	Splice donor	de novo	AR	Hétérozygote
101	Lord et al.	DNA metabolisme	Multisystème	KMT2D	NM_003482.3:c.6295C>T	p.(Arg2099Ter)	Nonsense	de novo	AR	Hétérozygote

10 2	Petrovski et al.	DNA métabolisme	Agénésie rénale unilatérale, RCIU, hémivertèbre lombaire, cardiopathie complexe	KMT2D	NM_003482.3:c.3734_3735delCT	Ser1245TyrfsX4	Frameshift	De novo	AR	
10 3	Normand et al.	DNA métabolisme		KMT2D	NM_003482.4:c.6617dupC	p.A2207fs	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
10 4	Normand et al.	DNA métabolisme		KMT2D	NM_003482.4:c.1967delIT	p.L656fs	Frameshift	?	AR	Hétérozygote
10 5	Normand et al.	DNA métabolisme		KMT2D	NM_003482.4:c.15680_15693dup	p.I5232fs	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
10 6	Normand et al.	DNA métabolisme		KMT2D	NM_003482.4:c.5707C>T	p.R1903X	Nonsense	de novo	AR	Hétérozygote
10 7	Normand et al.	RASopathies		KRAS	NM_004985.5:c.149C>T	(p.T50I)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
10 8	Petrovski et al.	collagène et autres ECM	Agénésie du corps calleux	L1CAM	NM_000425.4:c.1417C>T	Arg473Cys	Missense	?	AR	Hémizygotisme male fetus
10 9	Fu et al.	collagène et autres ECM	Hydrocéphalie, pieds bots, RCIU	L1CAM		IVS23+ 1G>A		?	AR	Hémizygotisme
11 0	Fu et al.	collagène et autres ECM	Agénésie du corps calleux, hypoplasie cérébelleuse	LAMA1		p.G584fs	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite
11 0	Fu et al.	collagène et autres ECM		LAMA1		p.G584fs	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite
11 1	Normand et al.	collagène et autres ECM		LAMC3	NM_006059.4:c.4415G>A	p.R1472Q	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
11 1	Normand et al.	collagène et autres ECM		LAMC3	NM_006059.4:c.4477+1G>A		Splice donor	Hérité	AR	Hétérozygote composite
11 2	Lord et al.	protéine métabolisme	Clarté nucale > 4 mm	MID1	NM_000381.4:c.1102C>T	p.(Arg368Ter)	Nonsense	de novo	AR	Hémizygotisme
11 3	Normand et al.	protéine métabolisme		MID1	NM_000381.4:c.673_674delAG	(p.S225X)	Nonsense	Hérité from mildly affected mother	AR	Hémizygotisme

11 4	Boissel et al.	facteur transcription	Oedème sous-cutané, akinésie, ptérygium membres inférieurs, RCIU, fenta palatine, cou court, scoliose, contracture coudes, doigts, hanches, genoux, pieds bots, imperforation anale, agénésie scrotale, fusion rénale, agénésie lombaire et sacrale spinale	MNX1	NM_005515:c.2T>C	p.M1T	Missense	Hérités	AR	Homozygote
11 5	Fu et al.	metabolisme	Hydranencephaly, septum interventriculaire	MRPS22		IVS5 + 1G >A		Hérité	AR	Hétérozygote composite
11 5	Fu et al.	metabolisme		MRPS22		p.Q337X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
11 6	Lord et al.	facteur transcription	Abdominal	MYCN	NM_005378.6:c.347T>C	p.(Met116Thr)	Missense	Hérité from affected parent	AR	Hétérozygote
11 7	Petrovski et al.	actine/myosine	Ventriculomégalie bilatérale, sténose acqueductale	MYH10	NM_001256012.1:c.2599C>T	Arg867X	Nonsense	De novo	AR	
11 8	Normand et al.	actine/myosine		MYH3	NM_002470.4:c.2015G>A	p.R672H	Missense	Hérité (mosaic mother)	AR	Hétérozygote
11 9	Lord et al.	canal	Squelettique	NALCN	NM_052867.4:c.1733A>G	p.(Tyr578Cys)	Missense	de novo (presumed (dyad)	AR	Hétérozygote
12 0	Normand et al.	metabolisme		NDUFAF5	NM_024120.5:c.29T>A	p.L10X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
12 0	Normand et al.	metabolisme		NDUFAF5	NM_024120.5:c.782T>G	p.M261R	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite

										e
12 1	Fu et al.	voie de signalisation	Dysplasie rénale, dysplasie squelettique, oligohydramnios	NEK8		IVS10 – 1G >A		Hérités	AR	Homozygote
12 2	Lord et al.	DNA métabolisme	Hydrops	NIPBL	NM_133433.4:c.1435C>T	p.(Arg479Ter)	Nonsense	de novo	AR	Hétérozygote
12 3	Normand et al.	DNA métabolisme		NIPBL	NM_133433.4:c.459-2A>G		Splice acceptor	de novo	AR	Hétérozygote
12 4	Lord et al.	facteur transcription	Cardiaque	NR2F2	NM_021005.4:c.745T>C	p.(Trp249Arg)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
12 5	Lord et al.	RASopathies	Multisystème	NRAS	NM_002524.5:c.34G>C	p.(Gly12Arg)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
12 6	Normand et al.	collagène et autres ECM		P3H1	NM_022356.3:c.12delC	p.R4fs	Frameshift	Hérités	AR	Homozygote
12 7	Boissel et al.	métabolisme	Microcéphalie, gyration simplifiée, agénésie calleuse postérieure, hippocampe anormal, hétérotopies nodulaires,	PDHA1	NM_001173454:c.1134dupG	p.V378fs	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
12 8	Normand et al.	métabolisme		PEX1	NM_000466.3:c.2097dupT	p.I700fs	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite
12 8	Normand et al.	métabolisme		PEX1	NM_000466.3:c.3205C>T	p.Q1069X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
12 9	Boissel et al.	métabolisme	Clarté nucale à 4,7 mm), polymicrogyrie et hétérotopie corticale et cérébelleuse, hippocampe anormal, corps calleux fin	PEX1	NM_000466:c.3205C>T	p.Q1069X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
12 9	Boissel et al.	métabolisme		PEX1	NM_000466:c.2097_2098insT	p.I700fs	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite

130	Lord et al.	canal	Multisystème	PIEZO1	NM_001142864.4:c.959 T>C	p.(Leu320Pro)	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
131	Lord et al.	canal	Multisystème	PIEZO1	NM_001142864.4:c.298 3G>C	p.(Gly995Arg)	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
132	Lord et al.	canal	Multisystème	PIEZO1	NM_001142864.4:c.615 4G>A	p.(Val2052Ile)	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
133	Lord et al.	voie de signalisation	Squelettique	PIK3CA	NM_006218.4:c.1633G>A	p.(Glu545Lys)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
134	Fu et al.	facteur transcription	pieds bots, polyhydramnios	PITX1		p.E57X	Nonsense	?	AR	Hétérozygote
135	Normand et al.	ciliopathie		PKD1L1	NM_138295.5:c.6473+2_6473+3del			Hérités	AR	Homozygote
136	Petrovski et al.	ciliopathie	Dysplasie rénale hyperéchogène	PKD2	NM_000297.3:c.2101_2102delTC,	Ser701ArgfsX9	Frameshift	Maternal Hérité	AR	Hétérozygote
137	Fu et al.	RNA métabolisme	Ventriculomégalie, pieds bots	POLR3A		p.R891X	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote
138	Lord et al.	RASopathies	Multisystème	PTPN11	NM_002834.5:c.218C>T	p.(Thr73Ile)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
139	Lord et al.	RASopathies	Hydrops	PTPN11	NM_002834.5:c.922A>G	p.(Asn308Asp)	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote
140	Lord et al.	RASopathies	Clarté nucale > 4 mm	PTPN11	NM_002834.5:c.922A>G	p.(Asn308Asp)	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote
141	Normand et al.	RASopathies		PTPN11	NM_002834.5:c.227A>T	p.E76V	Missense	de novo	AR	Mosaic
142	Normand et al.	RASopathies		PTPN11	NM_002834.5:c.854T>C	p.F285S		de novo	AR	Hétérozygote
143	Lord et al.	voie de signalisation	Multisystème	RAB23	NM_016277.5:c.434T>A	p.(Leu145Ter)	Nonsense	Hérité	AR	Homozygote
144	Petrovski et al.	voie de signalisation	Malformation Dandy-Walker, RCIU	RAC1	NM_018890.3:c.170A>C	Asp57Ala	Missense	De novo	AR	
145	Lord et al.	recepteur	Multisystème	RAPSN	NM_005055.5:c.1166+1G>C	p.?	Splice donor	Hérité	AR	Homozygote

14 6	Petrovski et al.	recepteur	Arthrogrypose, Micrognathie, œdème sous-cutané, épanchement pleural	RAPSN	NM_005055.4:c.1172T>C	Leu391Pro	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
14 7	Petrovski et al.	recepteur	Arthrogrypose, Micrognathie, œdème sous-cutané, épanchement pleural	RAPSN	NM_005055.4:c.484G>A	Glu162Lys	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
14 8	Normand et al.	recepteur		RAPSN	NM_005055:c.1166+1G>C		Splice donor	Hérités	AR	Homozygote
14 9	Petrovski et al.	voie de signalisation	Hydrops	RASA1	NM_002890.2:c.2446_2447delGA	Asp816LeufsX13	Frameshift	Maternal Hérité	AR	Hétérozygote
15 0	Petrovski et al.	facteur transcription	Clarté nucale à 3,5 mm	RERE	NM_001042681.1:c.248dupA	Ser84ValfsX4	Frameshift	De novo	AR	
15 1	Lord et al.	voie de signalisation	Multisystème	RIT1	NM_006912.6:c.265T>C	p.(Tyr89His)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
15 2	Lord et al.	voie de signalisation	Multisystème	RIT1	NM_006912.6:c.284G>C	p.(Gly95Ala)	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote
15 3	Petrovski et al.	voie de signalisation	Clarté nucale à 3,8 mm, épanchement pleural	RIT1	NM_001256821.1:c.319A>G	Met107Val	Missense	De novo	AR	
15 4	Normand et al.	voie de signalisation		RIT1	NM_006912.6:c.246T>G	p.F82L	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
15 5	Lord et al.	calcium métabolisme	Multisystème	RYR1	NM_000540.3:c.7826C>A	p.(Ser2609Ter)	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
15 6	Lord et al.	calcium métabolisme	Multisystème	RYR1	NM_000540.3:c.10177_10198del	p.(Leu3393CysfsTer25)	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite
15 7	Normand et al.	calcium métabolisme		RYR1	NM_000540.3:c.14344G>A	p.G4782R	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
15 7	Normand et al.	calcium métabolisme		RYR1	NM_000540.3:c.14512-1G>A		Splice acceptor	Hérité	AR	Hétérozygote composite

158	Boissel et al.	calcium métabolisme	Hygroma coli, akinésie	RYR1	NM_00104272:c.784G>T	p.E262X	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote
159	Boissel et al.	calcium métabolisme	hydrops, membres supérieurs en flexion, pieds bots	RYR1	NM_00104272:c.328C>T	p.H110Y	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
159	Boissel et al.	calcium métabolisme		RYR1	NM_00104272:c.14927T>C	p.L4976P	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
160	Boissel et al.	calcium métabolisme	(12 weeks) cystic hygroma and akinesia	RYR1	NM_00104272:c.784G>T	p.E262X	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote
161	Petrovski et al.	canal	Arthrogrypose, micrognathie, ventriculomégalie bilatérale, polymyocrogryrie	SCN2A	NM_001040143.1:c.2620A>T	Ile874Phe	Missense	De novo	AR	
162	Lord et al.	RNA métabolisme	Fente labio-palatine	SF3B4	NM_005850.5:c.385del	p.(Thr129ProfsTer34)	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote
163	Lord et al.	RASopathies	Cardiaque	SOS1	NM_005633.4:c.796_797insAAG	p.(Thr266delinsLysAla)	protein_altering_variant	de novo	AR	Hétérozygote
164	Petrovski et al.	RASopathies	Hydrops	SOS1	NM_005633.3:c.1132A>G	Thr378Ala	Missense	Paternal Hérité	AR	Hétérozygote
165	Normand et al.	RASopathies		SOS1	NM_005633.4:c.1655G>A	p.R552K	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
166	Lord et al.	facteur transcription	Multisystème	SOX9	NM_000346.4:c.527C>T	p.(Pro176Leu)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
167	Fu et al.	divers	Dandy–Walker malformation	SPG11		IVS23-2T>G		Hérité	AR	Hétérozygote composite
167	Fu et al.	divers		SPG11		IVS31-1C>T		Hérité	AR	Hétérozygote composite
168	Fu et al.	métabolisme	Hydrocephalus (intracranial hemorrhage)	ST3GAL5		p.R311X	Nonsense	Hérités	AR	Homozygote
169	Lord et al.	voie de signalisation	Cardiaque	TAB2	NM_001292034.3:c.1407_1408del	p.(Pro470GlnfsTer2)	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote

170	Boissel et al.	ciliopathie	Ventriculomégalie unilatérale, hypoplasie vermienne avec élongation des pédoncules cérébraux et mega cisterna magna, gyration anormale des lobes frontaux, polydactylie post-axiale mains et pied	TCTN1	NM_001082538.2:c.342-2A>C	p.(?)	Splice acceptor	Hérité	AR	Hétérozygote composite
170	Boissel et al.	ciliopathie		TCTN1	NM_001082538.2:c.898C>T	p.R300*	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
171	Lord et al.	ciliopathie	Multisystème	TCTN2	NM_024809.5:c.1506-2A>G	p.?	Splice acceptor	Hérité	AR	Homozygote
172	Lord et al.	facteur transcription	Multisystème	TFAP2A	NM_001372066.1:c.773C>T	p.(Ala258Val)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
173	Fu et al.	facteur transcription	Fente labio-palatine	TFAP2A		p.V174C	Missense	?	AR	Hétérozygote
174	Boissel et al.	voie de signalisation	Pieds bots, mains fermées, micrognathie, dilatation de l'artère pulmonaire, persistance de la veine cave supérieure, fente palatine postérieure, camptodactylie, septum interventriculaire	TGFBR1	NM_004612:c.605_606insGAGAACTATTGT	p.A202delinsARTIV		de novo	AR	Hétérozygote
175	Petrovski et al.	ciliopathie	Elargissement des hémisphère cérébelleux, dysplasie multikystique rénale bilatérale	TMEM67	NM_153704.5:c.579_580delAG	Gly195IlefsX13	Frameshift	Hérités	AR	Homozygote
175	Normand et al.	ciliopathie		TMEM67	NM_153704.6:c.1319G>A	p.R440Q	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
176	Normand et al.	ciliopathie		TMEM67	NM_153704.6:c.233G>A	p.C78Y	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite

										e
176	Boissel et al.	ciliopathie	Microcephalie, encephalocèle occipitale, néphromégalie bilatérale, oligohydramnios	TMEM67	NM_153704:c.233G>A	p.C78Y	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
177	Boissel et al.	ciliopathie		TMEM67	NM_153704:c.1717delA	p.N573fs	Frameshift	Hérité	AR	Hétérozygote composite
178	Petrovski et al.	ciliopathie	Rhabdomyome, nodules subépendymaires	TSC2	NM_000548.4:c.1831C>T	Arg611Trp	Missense	De novo	AR	
179	Petrovski et al.	ciliopathie	Rhabdomyomes cardiaques	TSC2	NM_001077183.2:c.5037_5054delC_A	His1679_Arg1684del	In-frame deletion	De novo	AR	
180	Normand et al.	tubuline et microtubule		TUBA1A	NM_006009.4:c.1118G>A	p.R373K	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
181	Boissel et al.	tubuline et microtubule	Microlissencephalie, hypoplasie ponto-cérébelleuse, hypoplasie mésencéphalique, anomalie de la gyration, agénésie du corps calleux	TUBA1A	NM_006009:c.55G>A	p.A19T	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
182	Lord et al.	tubuline et microtubule	Cérébral	TUBB	NM_178014.2:c.860C>T	p.(Pro287Leu)	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
183	Boissel et al.	tubuline et microtubule	Microcéphalie, agénésie du corps calleux avec kyste interhémisphérique, agyrie, absence de commissure, dilatation du 3e ventricule, hypoplasie cérébelleuse, plis circonférentiels cutanées, oreilles retroversées	TUBB	NM_001293212:c.920C>T	p.P307L	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
184	Boissel et al.	tubuline et microtubule	Ventriculomégalie, anomalie de la gyration frontale et temporale, hypoplasie ponto-cérébelleuse	TUBB3	NM_006086:c.862G>A	p.E288K	Missense	de novo	AR	Hétérozygote

185	Boissel et al.	tubuline et microtubule	Triventriculomégalie , hypoplasie cérébelleuse, signes d'émorragie intraventriculaire et subarachnoïdienne	TUBB3	NM_006086:c.533C>T	p.T178M	Missense	de novo	AR	Hétérozygote
186	Normand et al.	ciliopathie		WDR19	NM_025132.4:c.275T>G	p.L92X	Nonsense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
186	Normand et al.	ciliopathie		WDR19	NM_025132.4:c.880G>A	p.G294R	Missense	Hérité	AR	Hétérozygote composite
187	Lord et al.	facteur transcription	Squelettique	ZC4H2	NM_018684.4:c.450dup	p.(Ile151HisfsTer3)	Frameshift	de novo	AR	Hétérozygote

Références

1. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26.
2. Yarcheski A, Mahon NE, Yarcheski TJ, Hanks MM, Cannella BL. A meta-analytic study of predictors of maternal-fetal attachment. *Int J Nurs Stud.* 1 mai 2009;46(5):708-15.
3. Barker PCA, Tatum GH, Campbell MJ, Camitta MGW, Milazzo AS, Hornik CP, et al. Improving maternal–infant bonding after prenatal diagnosis of CHD. *Cardiol Young.* nov 2018;28(11):1306-15.
4. Kucharska M. Selected predictors of maternal-fetal attachment in pregnancies with congenital disorders, other complications, and in healthy pregnancies. *Health Psychol Rep.* 15 juill 2020;9(3):193-206.
5. Hedrick J. The Lived Experience of Pregnancy While Carrying a Child with a Known, Nonlethal Congenital Abnormality. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1 nov 2005;34(6):732-40.
6. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 juill 2006;(3):CD004454.
7. Lindenburg IT, Smits-Wintjens VE, van Klink JM, Verduin E, van Kamp IL, Walther FJ, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2012;206(2):141.e1-8.
8. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2005;90(11):6093-8.
9. PRIME PubMed | High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/15530630/High_dose_immunoglobulin_in_during_pregnancy_for_recurrent_neonatal_haemochromatosis_
10. Hutter D, Silverman ED, Jaeggi ET. The benefits of transplacental treatment of isolated congenital complete heart block associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies: a review. *Scand J Immunol.* sept 2010;72(3):235-41.
11. Jaeggi E, Öhman A. Fetal and Neonatal Arrhythmias. *Clin Perinatol.* mars 2016;43(1):99-112.
12. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet.* 13 janv 2007;369(9556):115-22.
13. Yinon Y, Kelly E, Ryan G. Fetal pleural effusions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* févr 2008;22(1):77-96.

14. Heland S, Hewitt JK, McGillivray G, Walker SP. Preventing female virilisation in congenital adrenal hyperplasia: The controversial role of antenatal dexamethasone. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* juin 2016;56(3):225-32.
15. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 8 juill 2004;351(2):136-44.
16. Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P, Bussieres L, Staracci S, Stirnemann JJ, et al. Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2010;203(5):444.e1-7.
17. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, Brock JW, Burrows PK, Johnson MP, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 17 mars 2011;364(11):993-1004.
18. Imrie R. Rethinking the relationships between disability, rehabilitation, and society. *Disabil Rehabil.* 1 janv 1997;19(7):263-71.
19. LoBianco AF, Sheppard-Jones K. Perceptions of Disability as Related to Medical and Social Factors. *J Appl Soc Psychol.* 2007;37(1):1-13.
20. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan: ISUOG Guidelines. *Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2013;41(1):102-13.
21. Edwards et Hui - 2018 - First and second trimester screening for fetal str.pdf.
22. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation—a randomised controlled trial in 39 572 pregnancies. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(6):664-74.
23. Drukker L, Bradburn E, Rodriguez G, Roberts N, Impey L, Papageorghiou A. How often do we identify fetal abnormalities during routine third-trimester ultrasound? A systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2021;128(2):259-69.
24. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C. Prenatal Detection of Congenital Renal Malformations by Fetal Ultrasonographic Examination: An Analysis of 709,030 Births in 12 European Countries. *Eur J Med Genet.* 1 avr 2005;48(2):131-44.
25. Van den Veyver IB. Prenatally diagnosed developmental abnormalities of the central nervous system and genetic syndromes: A practical review. *Prenat Diagn.* 2019;39(9):666-78.
26. Bulas D. Fetal Magnetic Resonance Imaging as a Complement to Fetal Ultrasonography. *Ultrasound Q.* mars 2007;23(1):3-22.
27. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: The EUROCAT network—organization and processes†. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(S1):S2-15.
28. Tucker FD, Morris JK, Neville A, Garne E, Kinsner-Ovaskainen A, Lanzoni M, et al. EUROCAT: an update on its functions and activities. *J Community Genet.* 1 oct 2018;9(4):407-10.

29. A review of environmental risk factors for congenital anomalies: special report. Newtownabbey: EUROCAT; 2004.
30. Watson CT, Tomas MB, Sharp AJ, Mefford HC. The Genetics of Microdeletion and Microduplication Syndromes: An Update. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014;15(1):215-44.
31. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *N Engl J Med.* 6 déc 2012;367(23):2175-84.
32. Crolla JA, Wapner R, Van Lith JMM. Controversies in prenatal diagnosis 3: should everyone undergoing invasive testing have a microarray? *Prenat Diagn.* 2014;34(1):18-22.
33. Mastromoro G, Guadagnolo D, Khaleghi Hashemian N, Marchionni E, Traversa A, Pizzuti A. Molecular Approaches in Fetal Malformations, Dynamic Anomalies and Soft Markers: Diagnostic Rates and Challenges—Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Diagnostics.* 23 févr 2022;12(3):575.
34. Chong HP, Hamilton S, Mone F, Cheung KW, Togneri FS, Morris RK, et al. Prenatal chromosomal microarray testing of fetuses with ultrasound structural anomalies: A prospective cohort study of over 1000 consecutive cases. *Prenat Diagn.* 2019;39(12):1064-9.
35. Faas BHW, Feenstra I, Eggink AJ, Kooper AJA, Pfundt R, van Vugt JMG, et al. non-targeted whole genome 250K SNP array analysis as replacement for karyotyping in fetuses with structural ultrasound anomalies: evaluation of a one-year experience. *Prenat Diagn.* avr 2012;32(4):362-70.
36. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *The Lancet.* févr 2019;393(10173):747-57.
37. Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, Stosic M, Wou K, Bier L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *The Lancet.* 23 févr 2019;393(10173):758-67.
38. Fu F, Li R, Li Y, Nie ZQ, Lei T, Wang D, et al. Whole exome sequencing as a diagnostic adjunct to clinical testing in fetuses with structural abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(4):493-502.
39. Normand EA, Braxton A, Nassef S, Ward PA, Vetrini F, He W, et al. Clinical exome sequencing for fetuses with ultrasound abnormalities and a suspected Mendelian disorder. *Genome Med.* 28 sept 2018;10:74.
40. Boissel S, Fallet-Bianco C, Chitayat D, Kremer V, Nassif C, Rypens F, et al. Genomic study of severe fetal anomalies and discovery of GREB1L mutations in renal agenesis. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* juill 2018;20(7):745-53.
41. Rivière JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet.* 24 juin 2012;44(8):934-40.

42. Dobyns WB, Mirzaa GM. Megalencephaly syndromes associated with mutations of core components of the PI3K-AKT-MTOR pathway: PIK3CA, PIK3R2, AKT3, and MTOR. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(4):582-90.
43. Mirzaa G, Conti V, Timms AE, Smyser CD, Ahmed S, Carter M, et al. Characterization of mutations of the phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit, PIK3R2, in perisylvian polymicrogyria: a next generation sequencing study. *Lancet Neurol.* déc 2015;14(12):1182-95.
44. Mirzaa G, Dodge NN, Glass I, Day C, Gripp K, Nicholson L, et al. Megalencephaly and Perisylvian Polymicrogyria with Postaxial Polydactyly and Hydrocephalus: A Rare Brain Malformation Syndrome Associated with Mental Retardation and Seizures. *Neuropediatrics.* déc 2004;35(6):353-9.
45. Nellist M, Schot R, Hoogeveen-Westerveld M, Neuteboom RF, van der Louw EJTM, Lequin MH, et al. Germline activating AKT3 mutation associated with megalencephaly, polymicrogyria, epilepsy and hypoglycemia. *Mol Genet Metab.* 1 mars 2015;114(3):467-73.
46. Terrone G, Voisin N, Abdullah Alfaiz A, Cappuccio G, Vitiello G, Guex N, et al. De novo PIK3R2 variant causes polymicrogyria, corpus callosum hyperplasia and focal cortical dysplasia. *Eur J Hum Genet.* août 2016;24(9):1359-62.
47. Poirier K, Lebrun N, Broix L, Tian G, Saillour Y, Boscheron C, et al. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet.* juin 2013;45(6):10.1038/ng.2613.
48. Zillhardt JL, Poirier K, Broix L, Lebrun N, Elmorjani A, Martinovic J, et al. Mosaic parental germline mutations causing recurrent forms of malformations of cortical development. *Eur J Hum Genet.* avr 2016;24(4):611-4.
49. Li JT, Dong SQ, Zhu DQ, Yang WB, Qian T, Liu XN, et al. Expanding the Phenotypic and Genetic Spectrum of Neuromuscular Diseases Caused by DYNC1H1 Mutations. *Front Neurol* [Internet]. 2022 [cité 16 sept 2022];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.943324>
50. Becker LL, Dafsari HS, Schallner J, Abdin D, Seifert M, Petit F, et al. The clinical-phenotype continuum in DYNC1H1-related disorders—genomic profiling and proposal for a novel classification. *J Hum Genet.* 2020;65(11):1003-17.
51. Laquerriere A, Maillard C, Cavallin M, Chapon F, Marguet F, Molin A, et al. Neuropathological Hallmarks of Brain Malformations in Extreme Phenotypes Related to DYNC1H1 Mutations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1 mars 2017;76(3):195-205.
52. Tran TH, Quang MD, My Ha C. Microcephaly primary hereditary (MCPH): Report of novel ASPM variants and prenatal diagnosis in a Vietnamese family | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2020 [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1028455921001947?token=1BE30DD4C4531E31E5548D87E9CFD9774417AF890819EE5103688A39D6D658612B5C7D80487493E6F0C0E57DA09BB115&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220818150457>
53. Naseer MI, Abdulkareem AA, Muthaffar OY, Sogaty S, Alkhatabi H, Almaghrabi S, et al. Whole Exome Sequencing Identifies Three Novel Mutations in the ASPM Gene From Saudi Families Leading to Primary Microcephaly. *Front Pediatr.* 11 févr 2021;8:627122.

54. Nicholas AK, Swanson EA, Cox JJ, Karbani G, Malik S, Springell K, et al. The molecular landscape of ASPM mutations in primary microcephaly. *J Med Genet.* 1 avr 2009;46(4):249-53.
55. Shaheen R, Maddirevula S, Ewida N, Alsahli S, Abdel-Salam GMH, Zaki MS, et al. Genomic and phenotypic delineation of congenital microcephaly. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* mars 2019;21(3):545-52.
56. Duerinckx S, Désir J, Perazzolo C, Badoer C, Jacquemin V, Soblet J, et al. Phenotypes and genotypes in non-consanguineous and consanguineous primary microcephaly: High incidence of epilepsy. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(9):e1768.
57. Passemard S, Titomanlio L, Elmaleh M, Afenjar A, Alessandri JL, Andria G, et al. Expanding the clinical and neuroradiologic phenotype of primary microcephaly due to ASPM mutations. *Neurology.* 22 sept 2009;73(12):962-9.
58. Desir J, Cassart M, David P, Van Bogaert P, Abramowicz M. Primary microcephaly with ASPM mutation shows simplified cortical gyration with antero-posterior gradient pre- and post-natally. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(11):1439-43.
59. Martin CA, Ahmad I, Klingseisen A, Hussain MS, Bicknell LS, Leitch A, et al. Mutations in PLK4, encoding a master regulator of centriole biogenesis, cause microcephaly, growth failure and retinopathy. *Nat Genet.* déc 2014;46(12):1283-92.
60. Shaheen R, Tala SA, Almoisheer A. Mutation in PLK4, encoding a master regulator of centriole formation, defines a novel locus for primordial dwarfism | *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2014 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <https://jmg.bmj.com/content/51/12/814.long>
61. Martín-Rivada Á, Pozo-Román J, Güemes M, Ortiz-Cabrera NV, Pérez-Jurado LA, Argente J. Primary Dwarfism, Microcephaly, and Chorioretinopathy due to a PLK4 Mutation in Two Siblings. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(9-10):567-72.
62. Dinçer T, Yorgancıoğlu-Budak G, Ölmez A, Er İ, Dodurga Y, Özdemir ÖM, et al. Analysis of centrosome and DNA damage response in PLK4 associated Seckel syndrome. *Eur J Hum Genet.* oct 2017;25(10):1118-25.
63. Mercier S, Dubourg C, Garcelon N, Campillo-Gimenez B, Gicquel I, Belleguic M, et al. New findings for phenotype-genotype correlations in a large European series of holoprosencephaly cases. *J Med Genet.* nov 2011;48(11):752-60.
64. Barratt KS, Arkeel RM. ZIC2 in Holoprosencephaly. In: Aruga J, éditeur. *Zic family: Evolution, Development and Disease* [Internet]. Singapore: Springer; 2018 [cité 7 sept 2022]. p. 269-99. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-981-10-7311-3_14
65. Watanabe K, Nakashima M, Kumada S, Mashimo H, Enokizono M, Yamada K, et al. Identification of two novel de novo TUBB variants in cases with brain malformations: case reports and literature review. *J Hum Genet.* déc 2021;66(12):1193-7.
66. Breuss M, Heng JIT, Poirier K, Tian G, Jaglin XH, Qu Z, et al. Mutations in the β -Tubulin Gene TUBB5 Cause Microcephaly with Structural Brain Abnormalities. *Cell Rep.* 27 déc 2012;2(6):1554-62.

67. Isrie M, Breuss M, Tian G, Hansen AH, Cristofoli F, Morandell J, et al. Mutations in Either TUBB or MAPRE2 Cause Circumferential Skin Creases Kunze Type. *Am J Hum Genet.* déc 2015;97(6):790-800.
68. Cideciyan AV, Rachel RA, Aleman TS, Swider M, Schwartz SB, Sumaroka A, et al. Cone photoreceptors are the main targets for gene therapy of NPHP5 (IQCB1) or NPHP6 (CEP290) blindness: generation of an all-cone Nphp6 hypomorph mouse that mimics the human retinal ciliopathy. *Hum Mol Genet.* 1 avr 2011;20(7):1411-23.
69. Yzer S, den Hollander AI, Lopez I, Pott JWR, de Faber JTHN, Cremers FPM, et al. Ocular and extra-ocular features of patients with Leber congenital amaurosis and mutations in CEP290. *Mol Vis.* 10 févr 2012;18:412-25.
70. Moradi P, Davies WL, Mackay DS, Cheetham ME, Moore AT. Focus on Molecules: Centrosomal protein 290 (CEP290). *Exp Eye Res.* 1 mai 2011;92(5):316-7.
71. Coppieters F, Lefever S, Leroy BP, De Baere E. CEP290, a gene with many faces: mutation overview and presentation of CEP290base. *Hum Mutat.* oct 2010;31(10):1097-108.
72. Zaghoul NA, Katsanis N. Mechanistic insights into Bardet-Biedl syndrome, a model ciliopathy. *J Clin Invest.* 2 mars 2009;119(3):428-37.
73. Davis RE, Swiderski RE, Rahmouni K, Nishimura DY, Mullins RF, Agassandian K, et al. A knockin mouse model of the Bardet-Biedl syndrome 1 M390R mutation has cilia defects, ventriculomegaly, retinopathy, and obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 déc 2007;104(49):19422-7.
74. Peltola P, Lumiaho A, Miettinen R, Pihlajamäki J, Sandford R, Laakso M. Genetics and phenotypic characteristics of autosomal dominant polycystic kidney disease in Finns. *J Mol Med.* août 2005;83(8):638-46.
75. Audrézet MP, Corbiere C, Lebbah S, Morinière V, Broux F, Louillet F, et al. Comprehensive PKD1 and PKD2 Mutation Analysis in Prenatal Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* mars 2016;27(3):722-9.
76. Pandita S, Khullar D, Saxena R, Verma I. Autosomal dominant polycystic kidney disease: Presence of hypomorphic alleles in PKD1 Gene. *Indian J Nephrol.* 2018;28(6):482.
77. Gall ECL, Audrézet MP, Renaudineau E, Hourmant M, Charasse C, Michez E, et al. PKD2-Related Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Prevalence, Clinical Presentation, Mutation Spectrum, and Prognosis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* oct 2017;70(4):476-85.
78. Tidyman WE, Rauen KA. Expansion of the RASopathies. *Curr Genet Med Rep.* 1 sept 2016;4(3):57-64.
79. Umeki I, Niihori T, Abe T, Kanno S ichiro, Okamoto N, Mizuno S, et al. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. *Hum Genet.* 1 janv 2019;138(1):21-35.
80. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, Pagnamenta AT, Alswaid A, Baker EH, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genet Med.* oct 2018;20(10):1175-85.

81. Davignon L, Chauveau C, Julien C, Dill C, Duband-Goulet I, Cabet E, et al. The transcription coactivator ASC-1 is a regulator of skeletal myogenesis, and its deficiency causes a novel form of congenital muscle disease. *Hum Mol Genet.* 15 avr 2016;25(8):1559-73.
82. Knierim E, Hirata H, Wolf NI, Morales-Gonzalez S, Schottmann G, Tanaka Y, et al. Mutations in Subunits of the Activating Signal Cointegrator 1 Complex Are Associated with Prenatal Spinal Muscular Atrophy and Congenital Bone Fractures. *Am J Hum Genet.* 3 mars 2016;98(3):473-89.
83. Villar-Quiles RN, Catervi F, Cabet E, Juntas-Morales R, Genetti CA, Gidaro T, et al. ASC-1 Is a Cell Cycle Regulator Associated with Severe and Mild Forms of Myopathy. *Ann Neurol.* 2020;87(2):217-32.
84. Tripathy R, Leca I, van Dijk T, Weiss J, van Bon BW, Sergaki MC, et al. Mutations in MAST1 cause mega-corpor-callosum syndrome with cerebellar hypoplasia and cortical malformations. *Neuron.* 19 déc 2018;100(6):1354-1368.e5.
85. Rodríguez-García ME, Cotrina-Vinagre FJ, Gómez-Cano M de los Á, Martínez de Aragón A, Martín-Hernández E, Martínez-Azorín F. MAST1 variant causes mega-corpor-callosum syndrome with cortical malformations but without cerebellar hypoplasia. *Am J Med Genet A.* 2020;182(6):1483-90.
86. Ben-Mahmoud A, Al-Shamsi AM, Ali BR, Al-Gazali L. Evaluating the Role of MAST1 as an Intellectual Disability Disease Gene: Identification of a Novel De Novo Variant in a Patient with Developmental Disabilities. *J Mol Neurosci.* 1 mars 2020;70(3):320-7.
87. McMichael G, Bainbridge MN, Haan E, Corbett M, Gardner A, Thompson S, et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry.* févr 2015;20(2):176-82.
88. Bouzroud W, Berrada S, Hind D. Une déficience intellectuelle syndromique révélant une mutation en MAST1. *Morphologie.* 1 sept 2021;105(350, Supplement):S14.
89. Hur YJ, Chung WY, Lim YJ, Park S, Jun KR. A MAST1 Mutation Underlying Mega-Corpus Callosum Syndrome with Extended Phenotypes: The First Case in Korea. *Ann Child Neurol.* 16 mars 2021;29(2):101-4.
90. Hecher L, Johannsen J, Bierhals T, Buhk JH, Hempel M, Denecke J. The Clinical Picture of a Bilateral Perisylvian Syndrome as the Initial Symptom of Mega-Corpus-Callosum Syndrome due to a MAST1-Gene Mutation. *Neuropediatrics.* déc 2020;51(6):435-9.
91. Bajpai R, Chen DA, Rada-Iglesias A, Zhang J, Xiong Y, Helms J, et al. CHD7 cooperates with PBAF to control multipotent neural crest formation. *Nature.* 18 févr 2010;463(7283):958-62.
92. Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 7 sept 2006;1(1):34.
93. Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(3):674-86.
94. Bergman JEH, Janssen N, Hoefsloot LH, Jongmans MCJ, Hofstra RMW, Ravenswaaij-Arts CMA van. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *J Med Genet.* 1 mai 2011;48(5):334-42.

95. Jongmans MCJ, Admiraal RJ, Donk KP van der, Vissers LELM, Baas AF, Kapusta L, et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet.* 1 avr 2006;43(4):306-14.
96. Traisisilp K, Chankhunaphas W, Sittiwangkul R, Phokaew C, Shotelersuk V, Tongsong T. Prenatal Sonographic Features of CHARGE Syndrome. *Diagnostics.* 28 févr 2021;11(3):415.
97. Best S, Wou K, Vora N, Van der Veyver IB, Wapner R, Chitty LS. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn.* janv 2018;38(1):10-9.
98. Kalynchuk EJ, Althouse A, Parker LS, Saller Jr. DN, Rajkovic A. Prenatal whole-exome sequencing: parental attitudes. *Prenat Diagn.* 2015;35(10):1030-6.
99. Nambot S, Sawka C, Bertolone G, Cosset E, Goussot V, Derangère V, et al. Incidental findings in a series of 2500 gene panel tests for a genetic predisposition to cancer: Results and impact on patients. *Eur J Med Genet.* 1 mai 2021;64(5):104196.
100. Wou K, Weitz T, McCormack C, Wynn J, Spiegel E, Giordano J, et al. Parental perceptions of prenatal whole exome sequencing (PPPWES) study. *Prenat Diagn.* 2018;38(11):801-11.
101. Lei T, She Q, Fu F, Zhen L, Li R, Yu Q, et al. Prenatal exome sequencing in fetuses with callosal anomalies. *Prenat Diagn.* mai 2022;42(6):744-52.
102. Sotiriadis A, Makrydimas G. Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2012;206(4):337.e1-337.e5.
103. 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):662-85.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : OSOUF Prénom : Jules

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

À Strasbourg le 22/09/2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

Les malformations congénitales, touchant environ 3% des grossesses, sont une source de morbidité et mortalité infantile importante. Devant ce véritable enjeu de santé publique, la première étape de la prise en charge des patientes et de leur fœtus est centrée sur une démarche diagnostique. Les anomalies génétiques constitutionnelles sont au cœur de ces étiologies, le développement du séquençage haut débit depuis plusieurs années a permis d'améliorer les rendements diagnostiques de nombreuses indications, en postnatal comme en prénatal.

Nous avons choisi d'étudier des indications ciblées, encore peu étudiées à l'aide de cette technique en prénatal et fortement suspecte d'une pathologie monogénique. Ainsi, en analysant l'exome en trio de 37 fœtus et leurs parents nous obtenons un total de 30% de cas positifs (11/37). L'analyse par indications nous permet de rendre compte des rendements diagnostics suivants : 0% (0/4) parmi les agénésie du corps calleux, 25% (1/4) parmi les holoprosencéphalies, 0% (0/2) parmi les autres anomalies de la ligne médiane, 33.3% (2/6) parmi les hypoplasies vermiennes, 100% (1/1) parmi les troubles de la gyration, 27% (3/11) parmi les reins hyperéchogènes, 0% (0/1) parmi les microphthalmies uni- ou bilatérales et/ou hyperplasies du vitré, 66.6% (2/3) parmi les hygroma colli, 25% (1/4) parmi les syndromes polymalformatifs et un diagnostic chez un fœtus porteur d'un trouble de la gyration avec hypoplasie vermienne.

Notre but était de montrer l'intérêt de l'approche pangénomique via le séquençage haut-débit dans la recherche d'étiologie au cours de la grossesse en objectivant une amélioration du rendement diagnostic, pouvant ainsi améliorer le reste de la prise en charge qui en découle.

Rubrique de classement : DES de Biologie Médicale

Mots-clés :

Séquençage haut-débit, médecine foetale, malformations congénitales, rendement diagnostic

Président : Professeur Nicolas SANANES (PU-PH)

Assesseurs:

Professeur SCHLUTH-BOLARD Caroline (PU-PH)

Docteur SCHAEFER Elise (PH)

Adresse de l'auteur :
05 Boulevard de Nancy
67000 STRASBOURG