

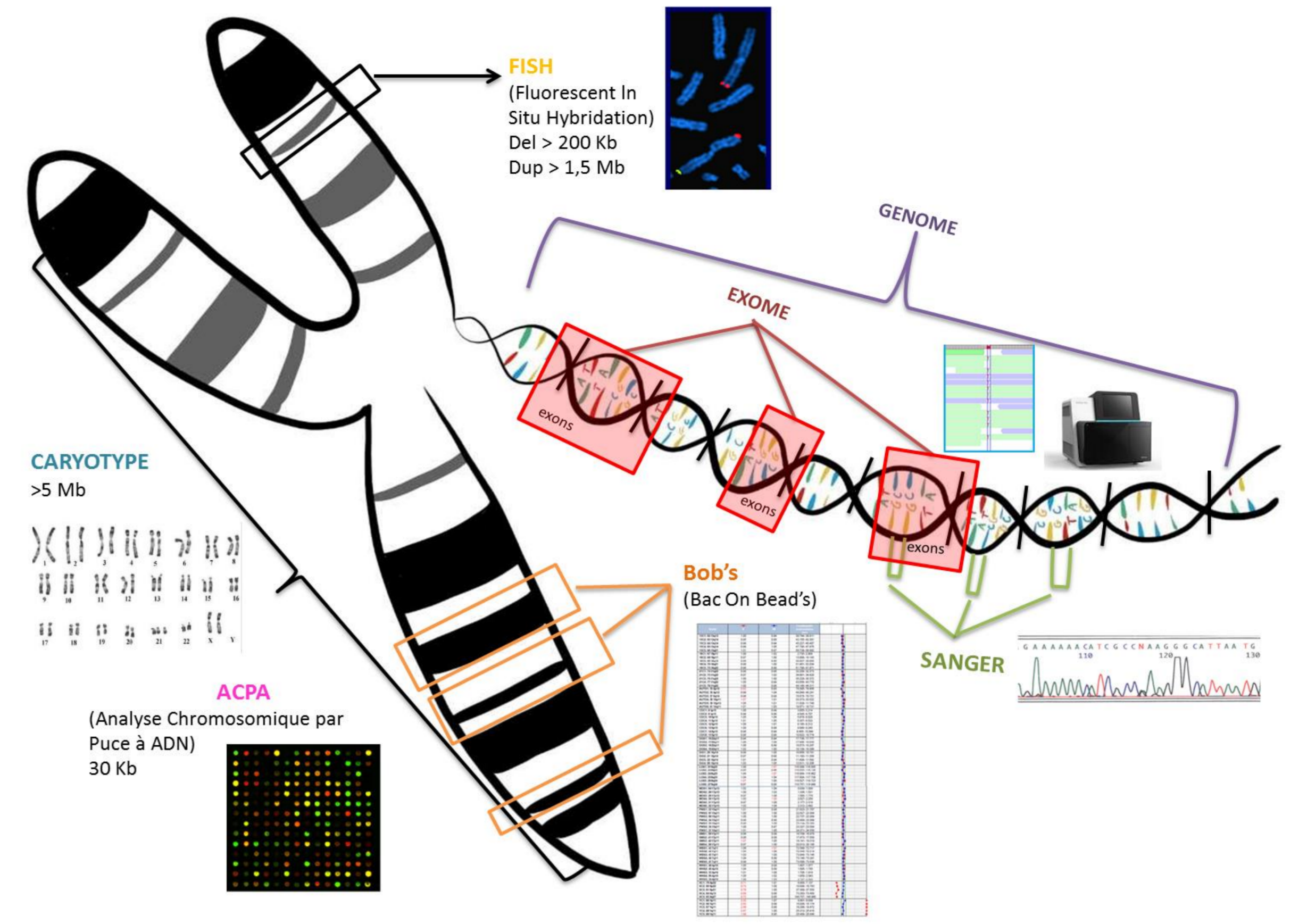
Le diagnostic prénatal : de la cytogénétique conventionnelle à l'Exome

K. GUIRAND, E. THIMODENT, S. JEYARAJAH, M. RACHID, J. LEVY, AC. TABET, C. DUPONT
Département de Génétique-Unité Fonctionnelle de Cytogénétique, Hôpital Robert Debré (AP-HP), Paris, France

INTRODUCTION

La cytogénétique vit depuis quelques années une avancée technologique importante, nous ayant permis d'implanter le séquençage de l'exome entier (**Whole Exome Sequencing, WES**) dans la **stratégie de diagnostic prénatal**. Cette technique de séquençage haut débit ouvre de nouvelles perspectives et permet une adaptation et une amélioration de la prise en charge des patients. Forts d'une **expérience d'1 an au laboratoire**, nous présentons **un cas illustrant l'apport diagnostique** de cette technologie.

Nous discuterons ensuite de nos résultats de façon plus globale avant de mettre en perspective la place de l'analyse du génome complet en diagnostic prénatal.



PATIENT

- ❖ Patiente âgée de 32 ans
- ❖ G2P1, SAE T2 :
 - ❖ Ascite fœtale
 - ❖ CIV
 - ❖ Corps Calleux (CC) hypoplasique
- ❖ Amniocentèse à 27 SA

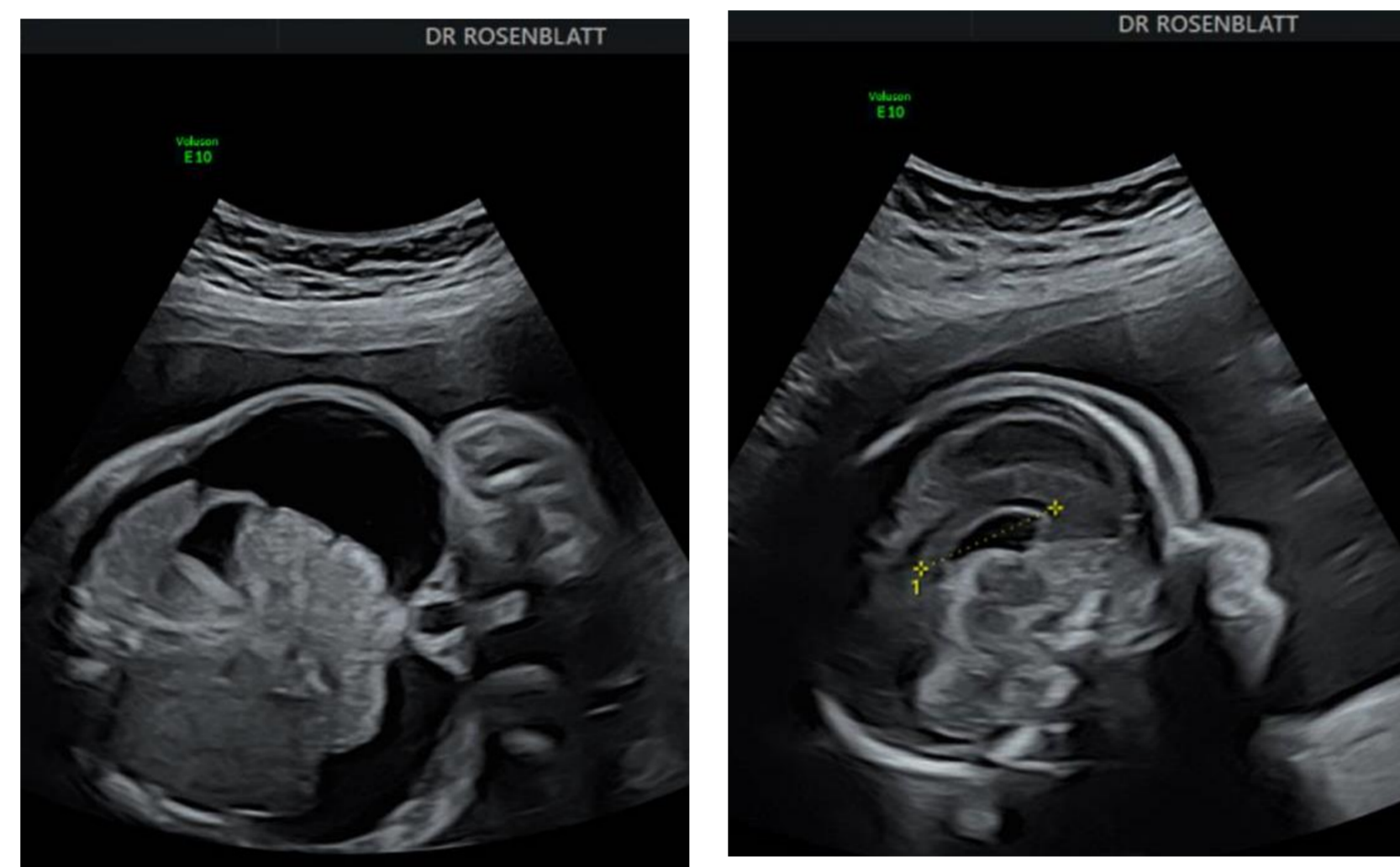
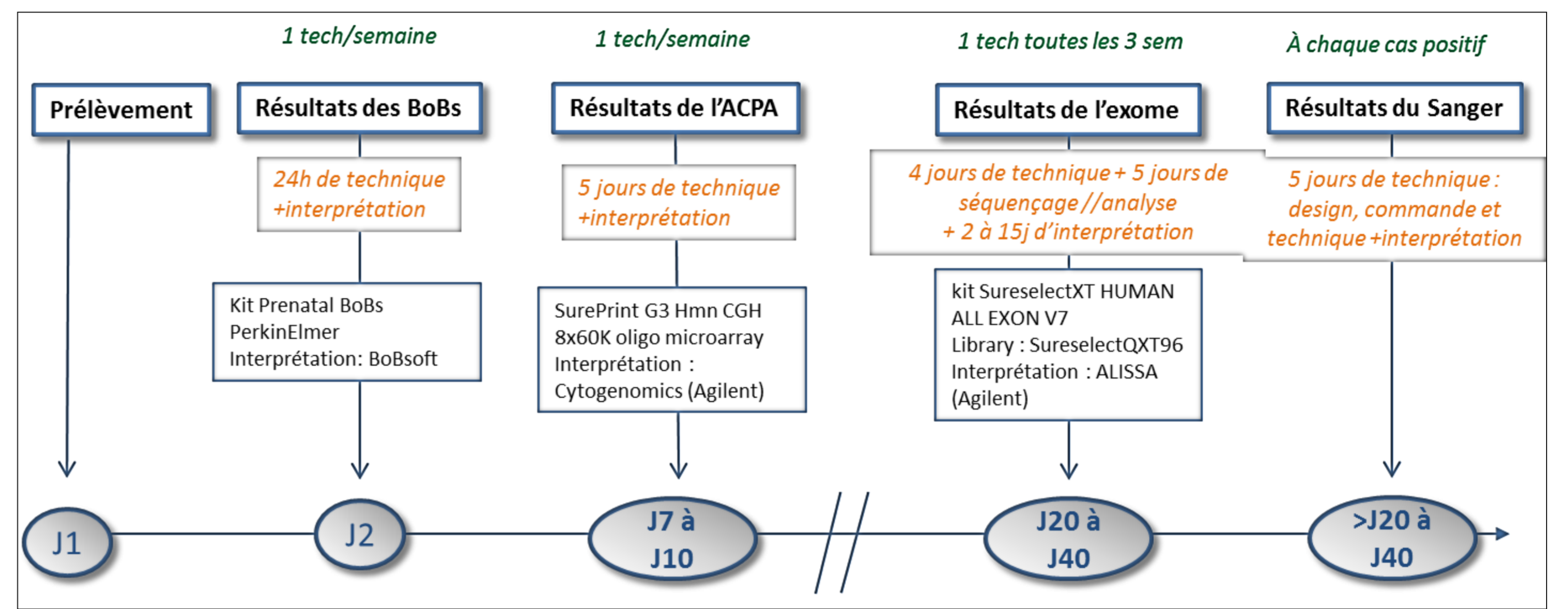


Fig 1: Ascite fœtale Fig 2: CC hypoplasique

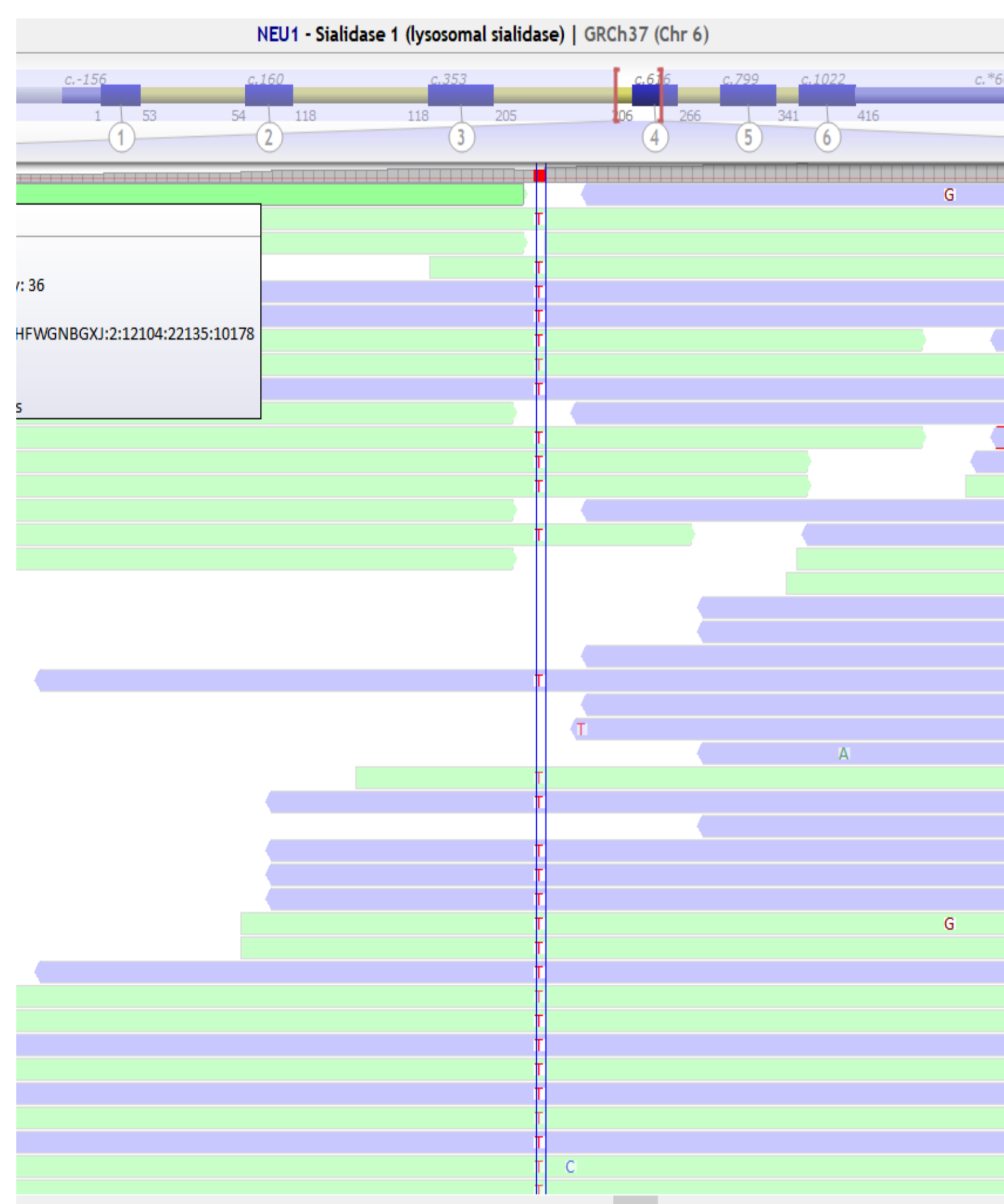
METHODES - Approche séquentielle



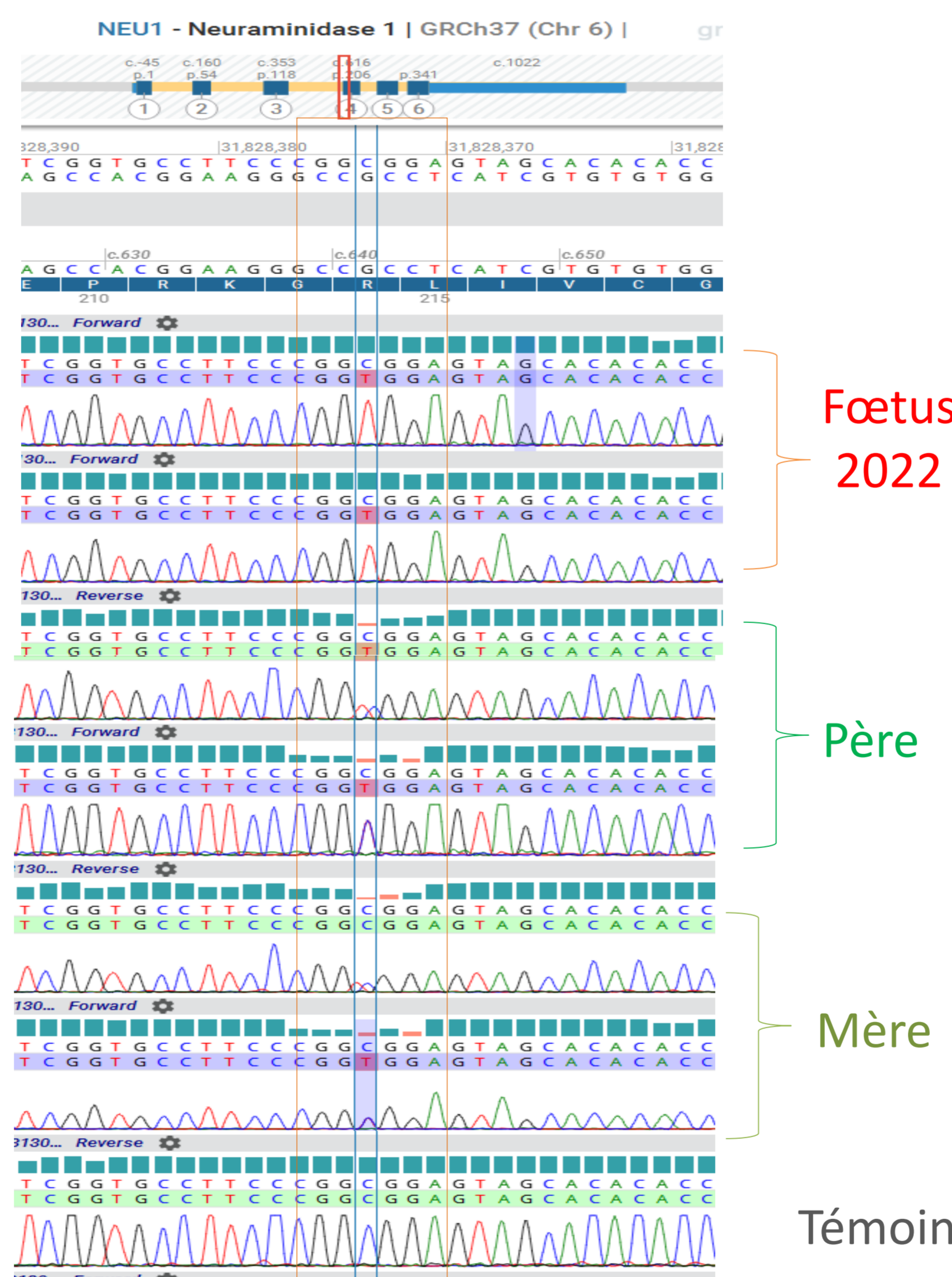
RESULTATS

BoB's et ACPA : normaux

WES BAM partiel, centré sur le variant d'intérêt dans *NEU1*

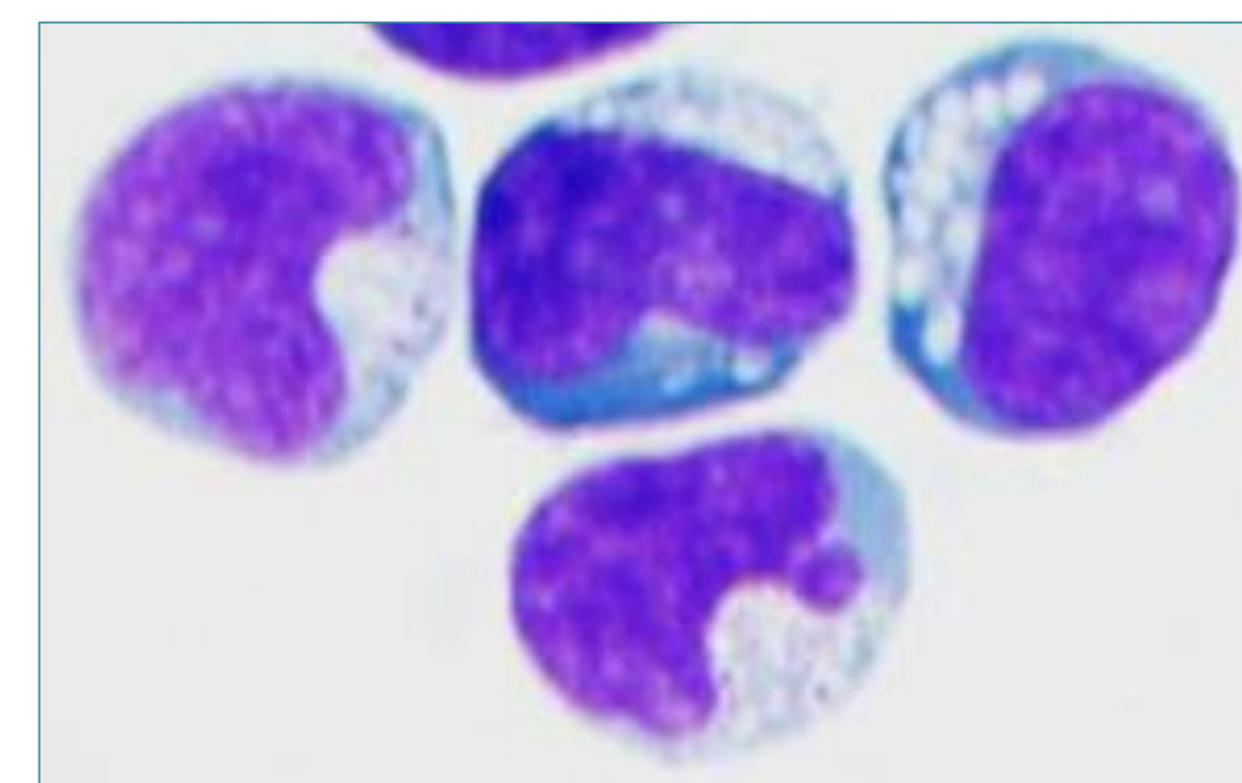


Sanger



Biochimie

Etude des enzymes digestives sur ponction d'ascite fœtale
+ **Cytologie**
Identification de **lymphocytes vacuolés**, compatible avec une **maladie de surcharge**



Présence de lymphocytes vacuolés

NEU1 est un gène codant la **neuraminidase 1**, ou sialidase, qui intervient dans la **dégradation de l'acide sialique** des glycoprotéines et glycolipides au niveau lysosomal. Sa perte de fonction entraîne une **accumulation d'acide sialique**, causant une sialidose (maladie lysosomale).

Les variants du gène *NEU1* sont associés aux **Sialidoses** de Type I et de type II (autosomique récessif, # 56550). Mitsiakos *et al.*, 2019 ont rapporté un cas de délétion homozygote de *NEU1* chez un fœtus avec une ascite associée à des anomalies cérébrales.

1^{er} Classement du variant identifié selon classification ACMG : VSI.

Puis l'analyse biochimique du liquide amniotique a **confirmé ce diagnostic** et nous a permis de le classer en **classe 4 : probablement pathogène**.

NM_000434.4(*NEU1*):c.641G>A p.(Arg214His), [GRCh38]chr6:g.31860596C>T
Variant faux-sens homozygote dans l'exon 4

DISCUSSION - PERSPECTIVES

Le WES nous a permis dans ce cas d'apporter un diagnostic prénatal à cette famille. Une IMG a eu lieu au décours de l'annonce au couple. Un conseil génétique précis a pu être réalisé. **Le classement du variant en classe 4 a permis à la famille d'accéder au diagnostic prénatal ciblé pour les deux grossesses suivantes.**

De façon plus globale, notre expérience au laboratoire a montré un taux **diagnostique de 25.6 % (après une ACPA normale) sur les 50 exomes analysés en 1an.**

Toutefois la stratégie séquentielle ne permet pour l'instant de donner un résultat qu'au bout de 1 à 2 mois après le prélèvement. Il est probable que les techniques de cytogénétique classiques garderont une place dans la détection rapide des aneuploïdies et des syndromes microdélétionnels récurrents. Le développement d'algorithmes pour la détection de CNV à partir des données d'exome pourrait, en revanche, **remettre en cause la place de l'ACPA dans un proche avenir.**

A plus long terme, l'utilisation du **séquençage du génome complet** en prénatal est au cœur des débats scientifiques et pourrait permettre une augmentation du taux diagnostique.