

EXAMEN FŒTOPATHOLOGIQUE À L'ÈRE DU SÉQUENÇAGE HAUT DÉBIT

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

Aude Tessier

Unité d'embryofœtopathologie
Hôpital Necker Enfants Malades



AFGC
Association Francophone
de Génétique Clinique



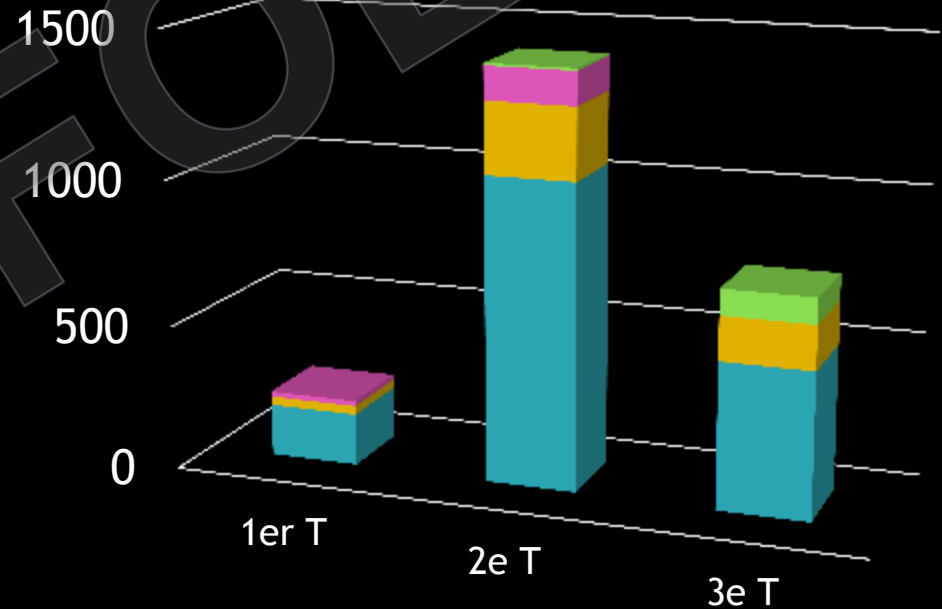
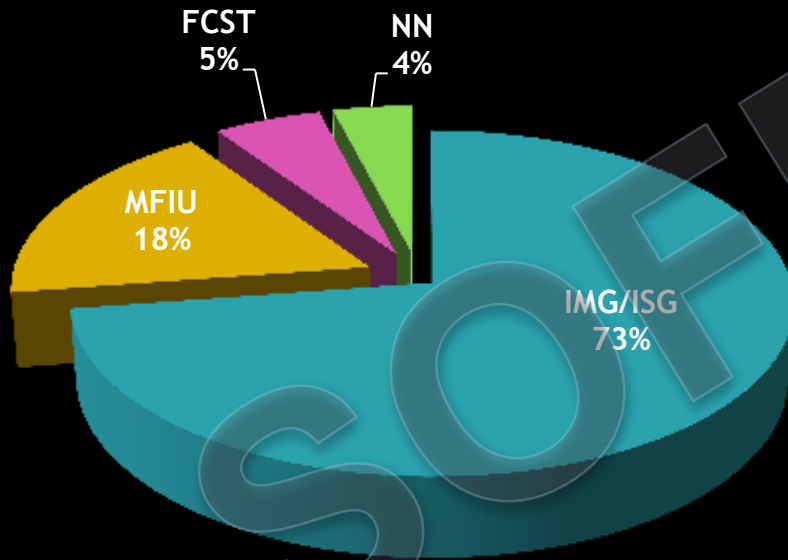
UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

Cohorte

Etude rétrospective

Unité d'embryofœtopathologie, Hôpital NEM (2005 - 2018)

N=2377

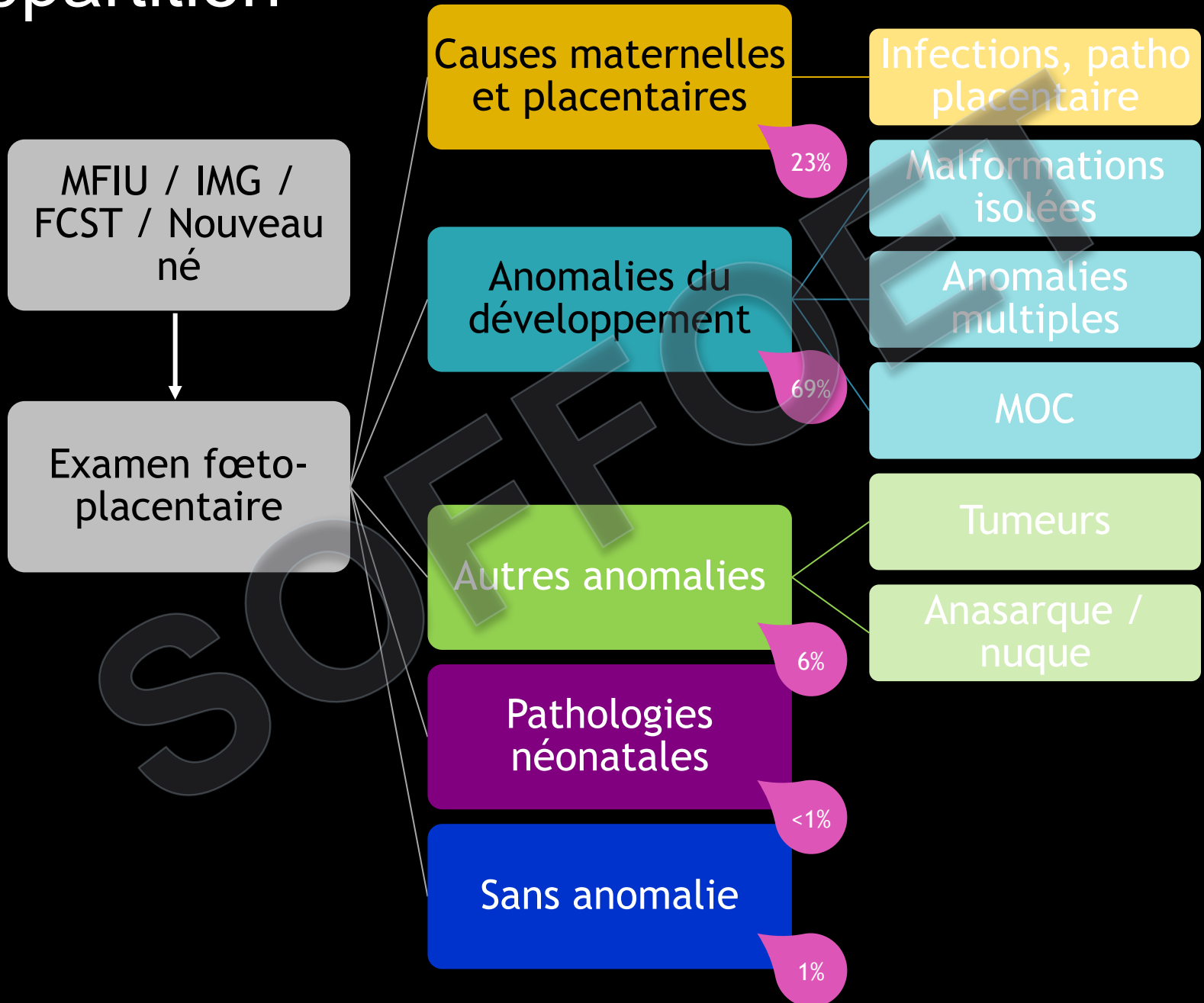


■ IMG/ISG ■ MFIU ■ FCST ■ NN

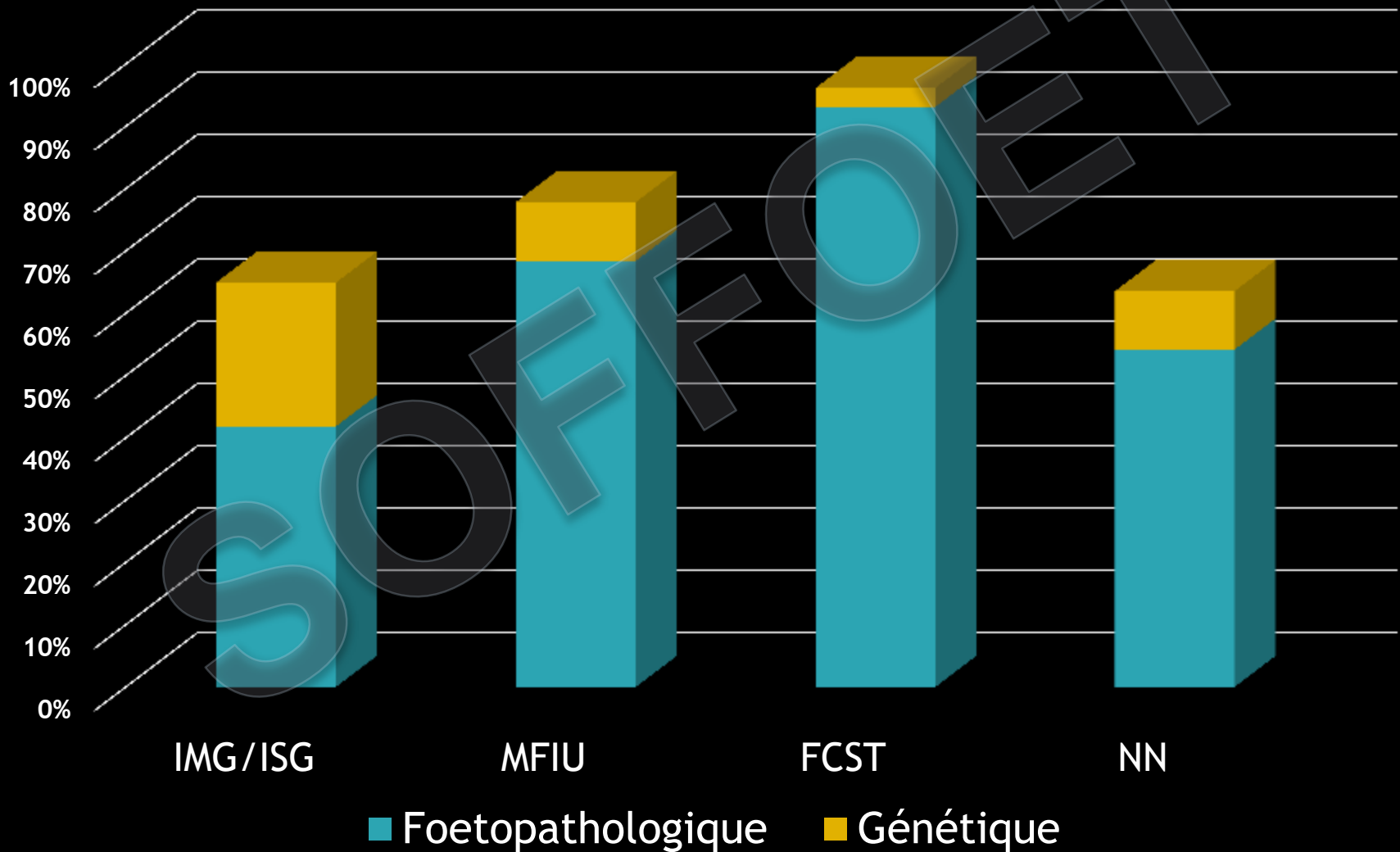
Déclaration nationale d'activité

- MFIU 40%
- FCST 15%
- IMG 45%

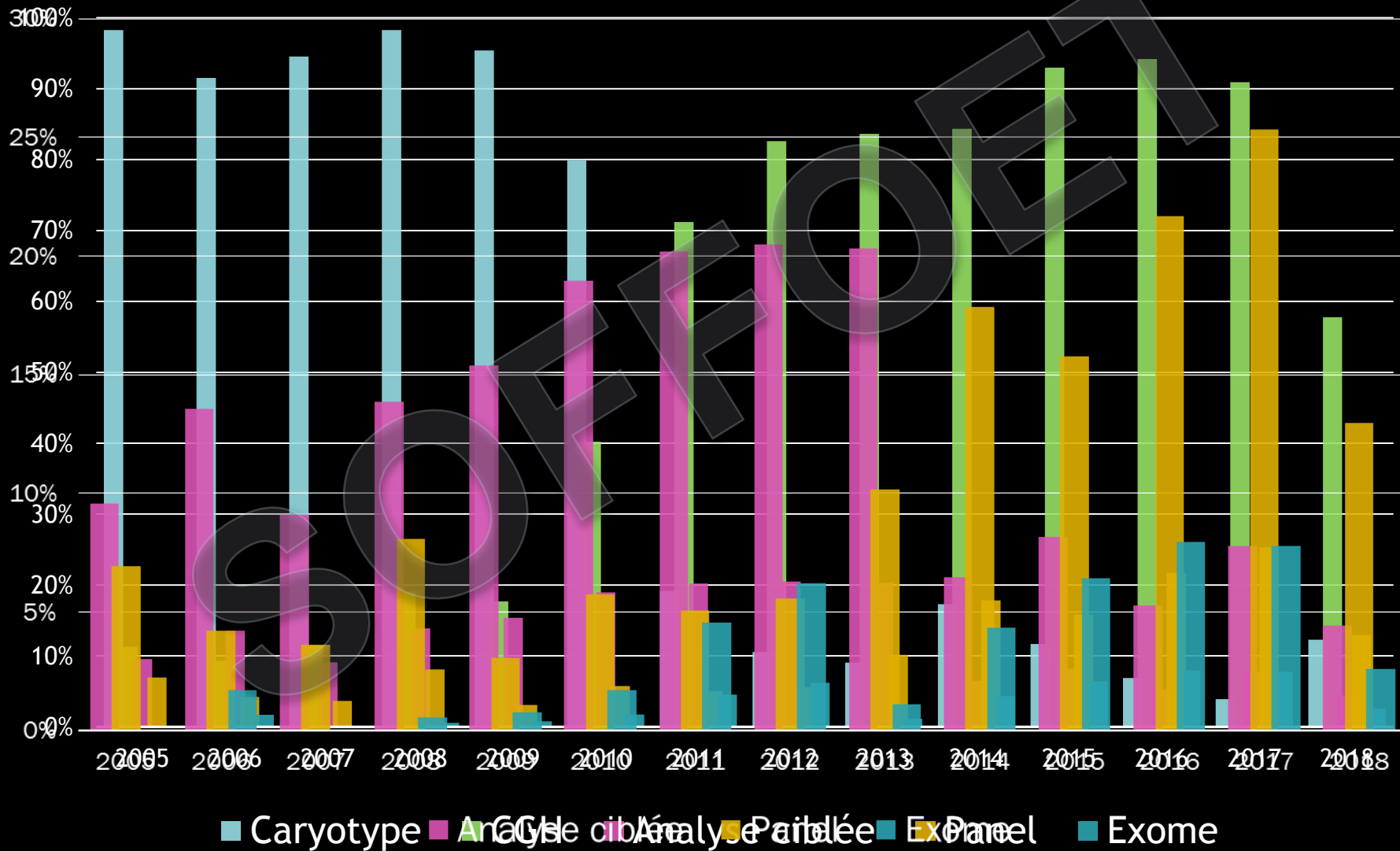
Répartition



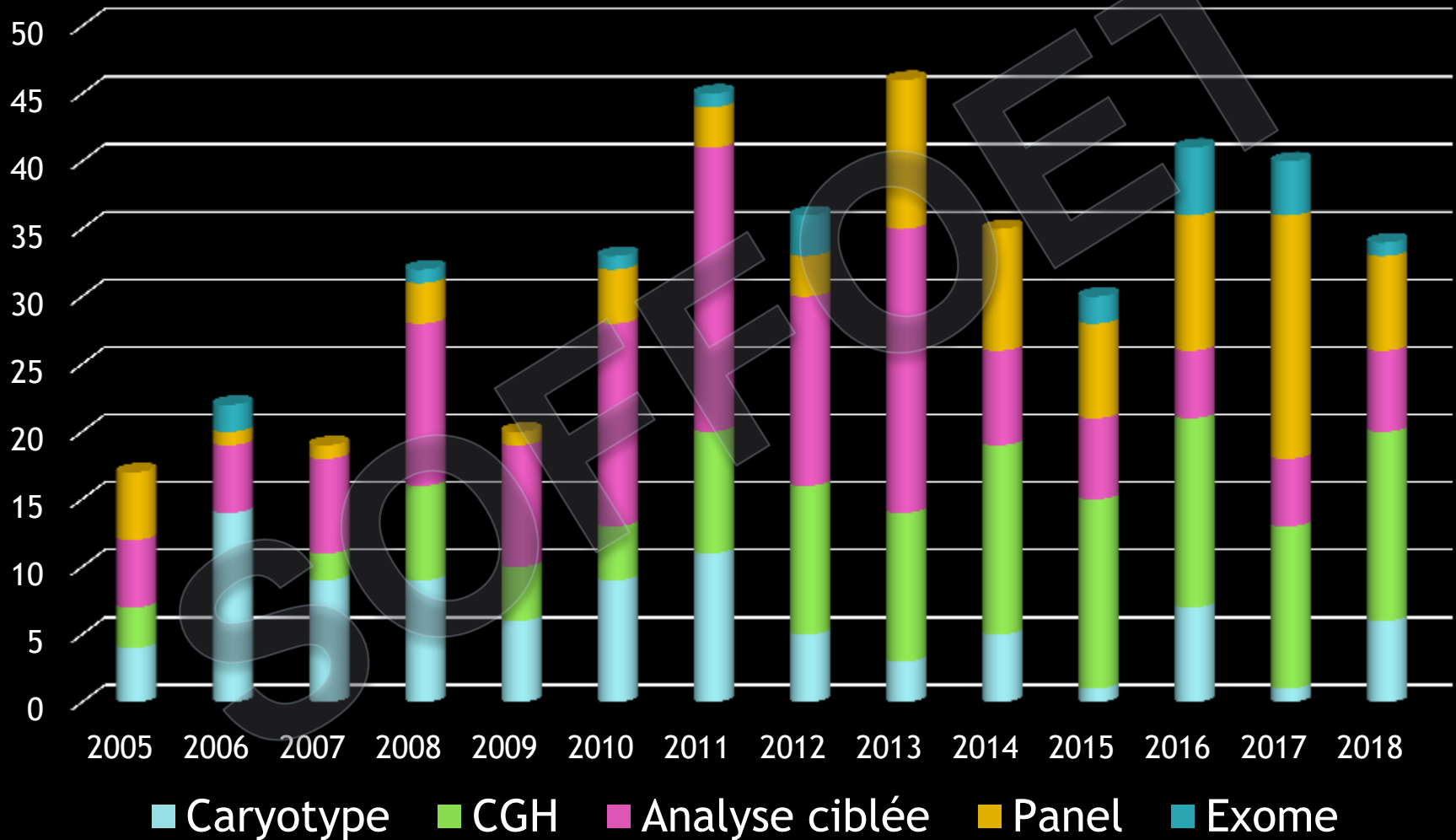
Confirmation diagnostique : foetopathologique vs génétique?



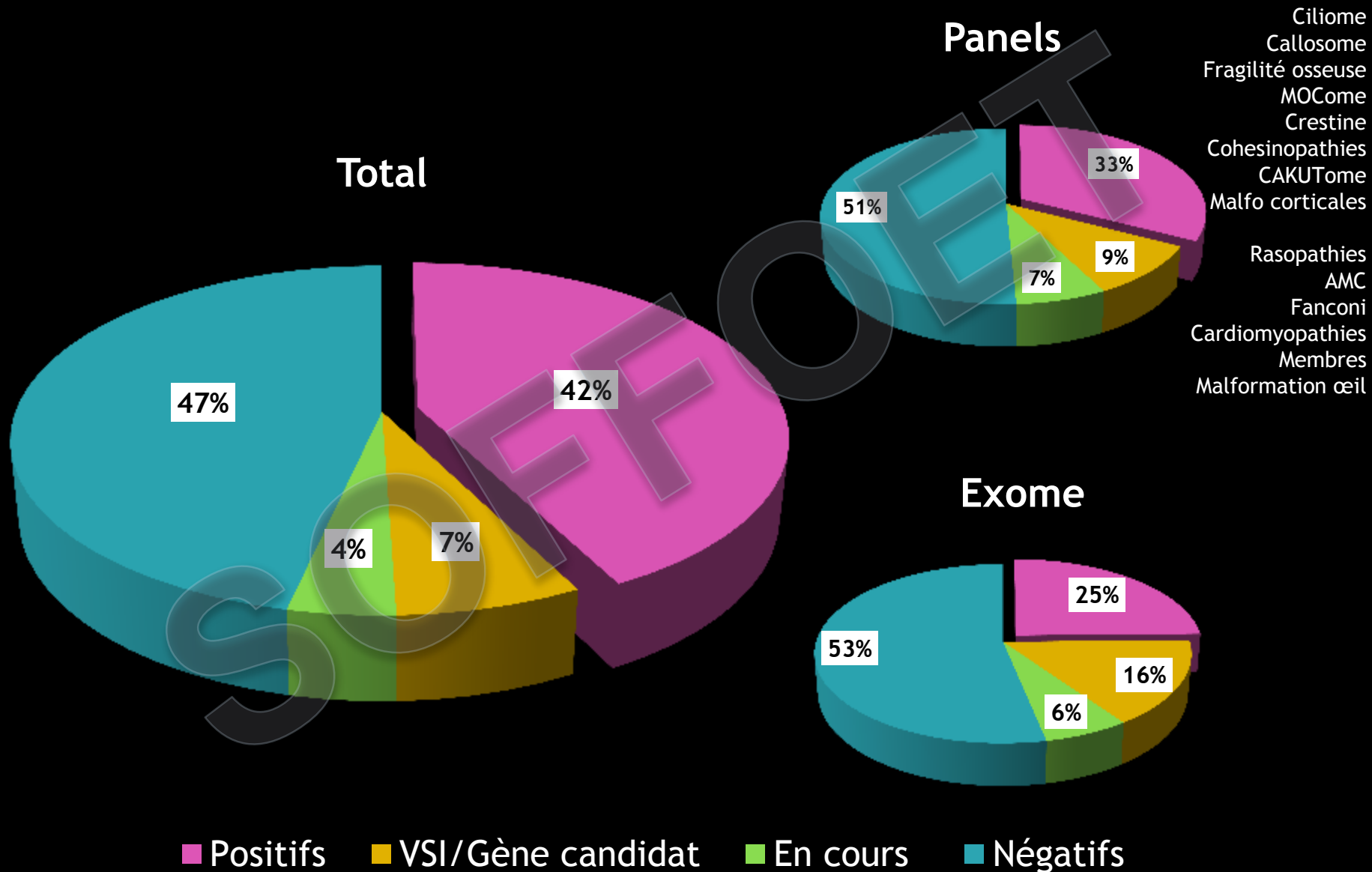
Evolution méthode diagnostique



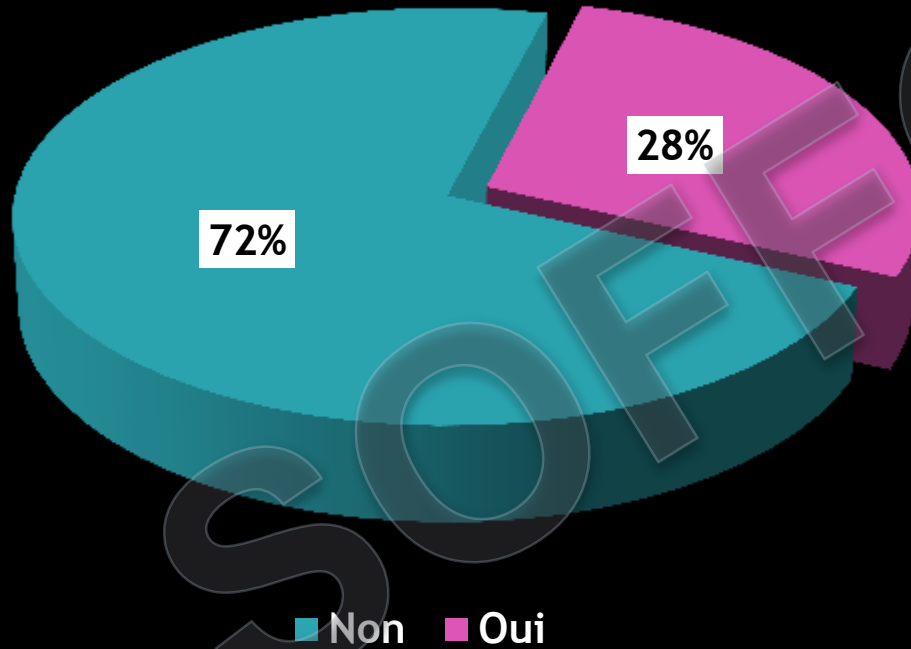
Augmentation diagnostics génétiques



Rendement global des analyses moléculaires



Diagnostics non évoqués



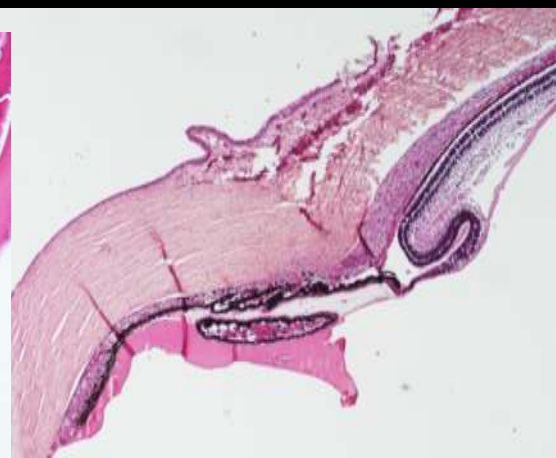
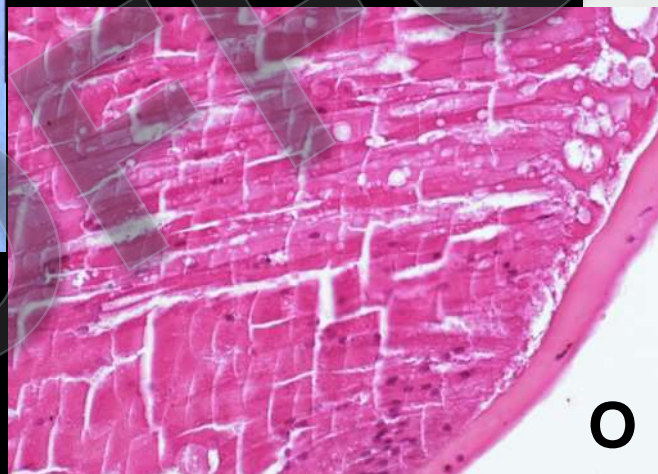
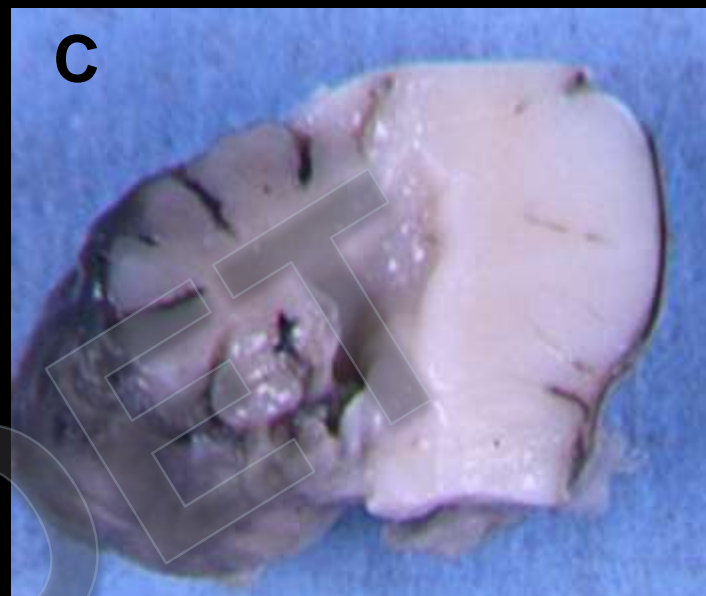
- Phénotype foetal non connu ou incomplet :
 - Coffin Siris
 - Cartilage Hair Hypoplasia
 - Rein-colobome
 - BOR
 - Gorlin...

Quelques
illustrations ...



Permettre un diagnostic

IMG à 28 SA pour syndrome polymalformatif



Exome :

Mutation homozygote de *ERCC5*

➔ **COFS**

Cérébro : microcéphalie

Oculo : cataracte

Facio : micrognathisme

Squelettique : arthrogrypose

Confirmer un diagnostic réalisé par l'EFP : modifie le conseil génétique «*a priori*»

IMG 29 SA pour mégavessie-microcôlon



Gène majeur : *ACTG2* (2012) ; transmission AD

Autres gènes, AR

MYH11

LMOD1

MYLK

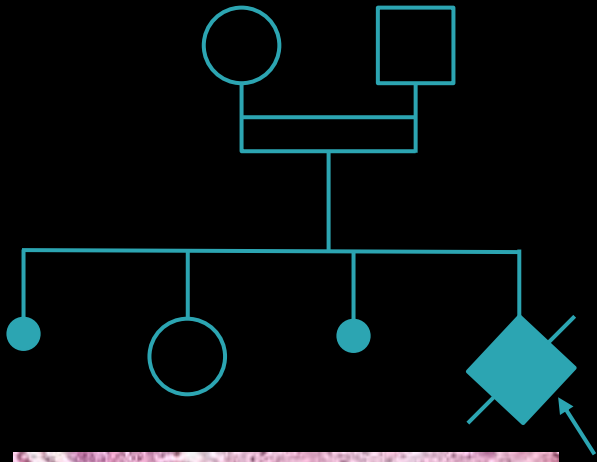
MYL9

Exome :

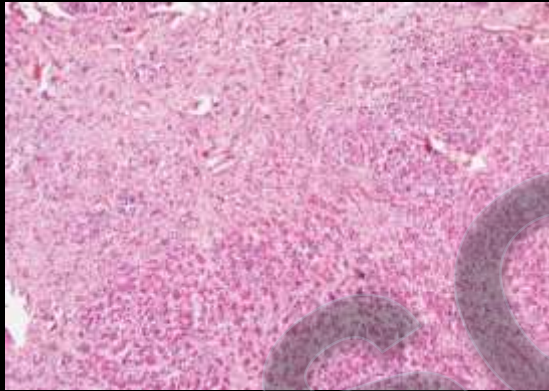
Délétion intragénique homozygote du gène *MYL9*

Risque de récurrence 25%

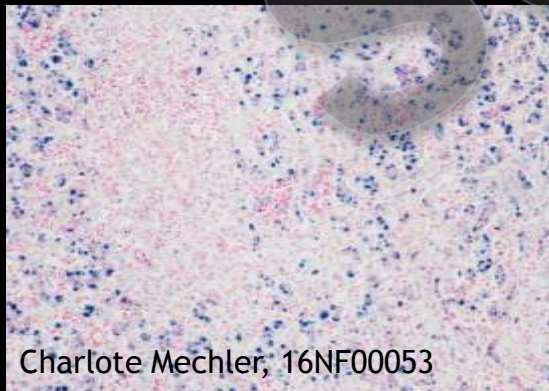
Coexistence de 2 pathologies



- IMG 31 SA pour RCIU et anamnios
- Cirrhose hépatique
- Surcharge ferrique
- ➔ Hémochromatose néonatale?



- Exome solo
- *SKIV2L*
NM_006929.4:c.1434del;p.(Ser479Ala fs*) homozygote



- *TRMU*
NM_018006.4:c.664T>G;p.(Cys22Gly) homozygote

Coexistence de 2 pathologies

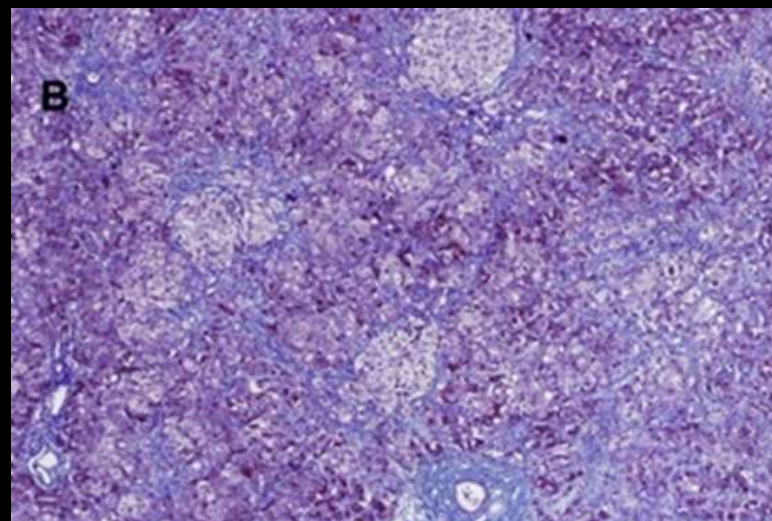
SKIV2L

- # 614602 Syndrome tricho-hépato-entérique

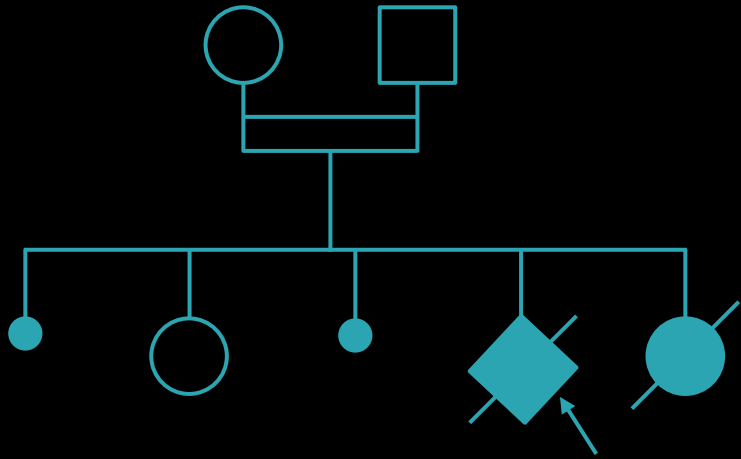
	Individuals with Mutations in TTC37 (n = 18)	Individuals with Mutations in SKIV2L (n = 6)
Premature birth (<37 weeks)	9/17	2/5
Intrauterine growth restriction	14/17	4/6
Birth weight (median and mean) in kg	1.84 (0.78–3.58); 1.868	1.6 (1.01–2.00); 1.47
Intractable diarrhea	18/18	6/6
Onset of diarrhea (median and mean) in weeks	3.5 (1–32); 7.75	2.5 (1–12); 3.8
Villous atrophy	16/18	3/5
Colitis	5/6	3/3
Facial dysmorphism	18/18	6/6
Hair abnormalities	18/18	6/6
Trichorrhexis nodosa	17/18	5/5
Immune deficiency	17/18	3/6
Liver disease	9/16	3/6
Siderosis	3/14	1/3
Cirrhosis	7/15	2/3
Skin abnormalities	7/16	3/4
Platelet abnormalities	7/17	0/2
Cardiac abnormalities	4/16	2/4
Optic atrophy (4 affected/14 unaffected)	4/14	2/4

TRMU

- # 613070 Liver failure, infantile, transient
- Maladie mitochondriale
- Insuffisance hépatique et acidose lactique



Coexistence de 2 pathologies



- Nouvelle grossesse (R. Debré)
 - Acidose lactique et syndrome de Leigh
 - Décès à J2
- ➔ Cytopathie mitochondriale

- Variation faux-sens homozygote *TRMU*
- Anomalie de la chaîne respiratoire sur fibroblastes
- Variation hétérozygote *SKIV2L*

➔ Cumul de 2 pathologies chez le foetus

Conclusion

- Examen fœtopathologique indispensable, reste l'examen de référence
 - Exhaustif
 - Prélèvements
- Collaboration fœtopathologiste / généticien / obstétricien nécessaire



Remerciements



imagine

INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Plateformes
Génomique et
bio-
informatique
Christine Bole-
Feysot

Patrick Nietschke

Embryofœtopathologie



Bettina Bessières
Maryse Bonnière
Ferechté Encha-Razavi
Laurence Loeuillet
Giulia Petrilli
Nathalie Roux
Houria Salhi
Emmanuel Spaggiari

Leila Hakkakian,
Eglantine Magnin
Elodie Lunel
Amel Sekour
Flavie Frère

Jelena Martinovic,
Julia Tantau
Charlotte Mechler,

Amale Achaiaa
Nadia Elkhartoufi

Tania Attié-Bitach

Cytogénétique

Valérie Malan
Serge Romana

CPDPN

Maternités

Necker et Port Royal



U1163

Lucile Boutaud
Caroline Alby
Sophie Thomas

AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE
ANR

CILAXCAL N°ANR-13-BSV1-

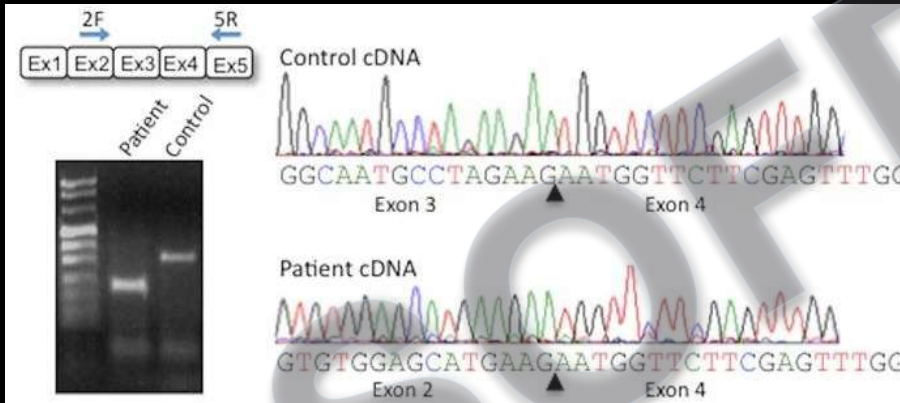
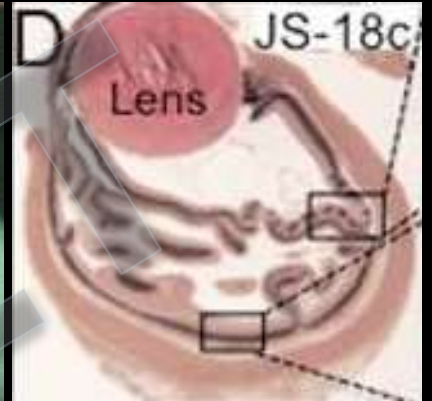
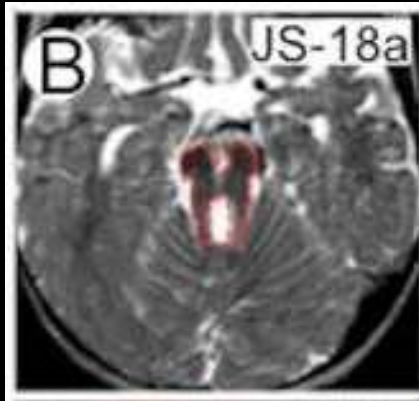
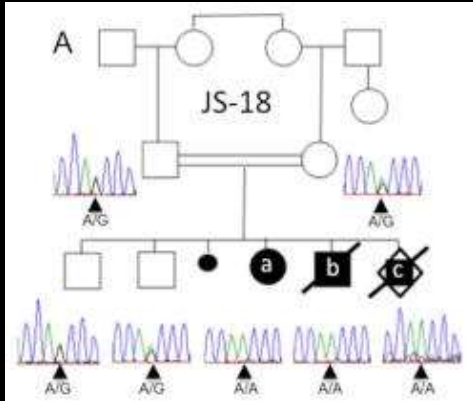
AOR



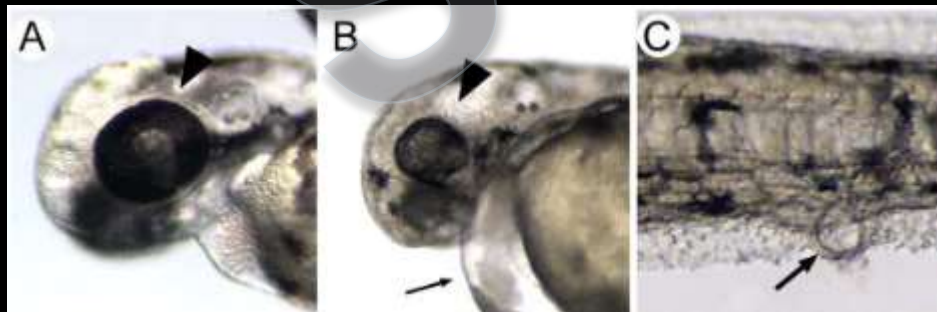
FONDATION
RECHERCHE
MÉDICALE



Identification d'un nouveau gène

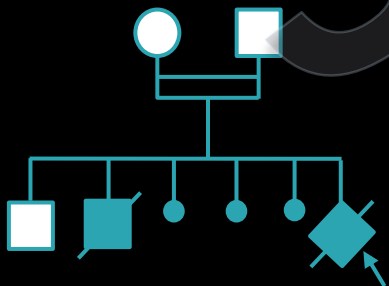
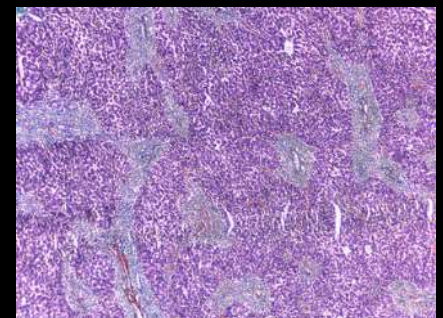
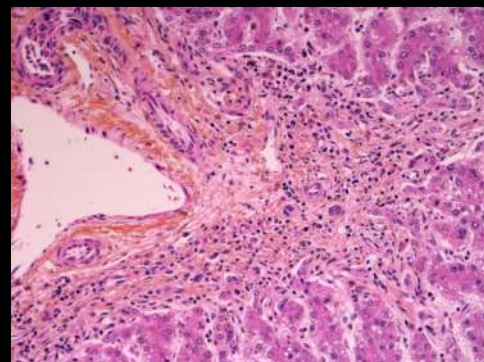


Variation intronique homozygote de *PDE6D* avec saut d'exon



Morpholino : microphthalmie, anomalie rénale

Phénotype extrême



Phénotype extrême

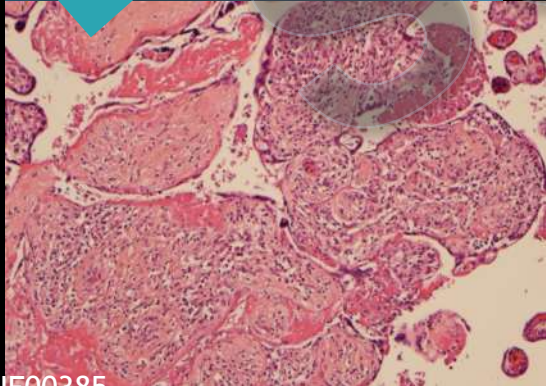
- Exome duo : Variation faux sens homozygote *DOLK*
- Syndrome CDG
- Cardiomyopathie dilatée
- Bilan hépatique perturbé
- Petite taille
- Ichtyose
- Anomalies génitales
- Petite taille
- Pieds varus...



Rush *et al.*, AJMG 2017

Cause génétique?

- IMG 31SA + 5 jours
- RCIU
- Hypoplasie thymique et pancréatique
- Cardiopathie : VG double entrée, CAV
- Sténose du...



- IMG 33 SA + 5 jours
- RCIU
- Arhinencéphalie
- Anomalies cérébrale
- Tétralogie de Fallot
- Dysplasie rénale bilatérale



- CHD7 Négatif (panel)