

Séquençage haut débit de l'exome en prénatal: indications, bénéfices et limites

Dre ROSALINDA GIANNINI^a, Dre CAMILLE KUMPS^b, VIVIANE CINA^b, DRAGOMIRA SAVOVA^a, Pr CÉDRIC LE CAIGNEC^b et Dr PHILIPPE KHAU VAN KIEN^{a,c}

Rev Med Suisse 2026; 22: 1198-201 | DOI : 10.53738/REVMED.2026.22.969.48834

Le séquençage de l'exome (whole exome sequencing, WES), utilisé en semi-routine, a profondément amélioré le diagnostic moléculaire prénatal des anomalies fœtales détectées à l'échographie. Cette synthèse présente la prise en charge proposée et souligne la nécessité d'une évaluation individualisée, pluridisciplinaire et centrée sur le couple/la femme enceinte. Le WES explore les régions codantes du génome, où se concentre la majorité des variants responsables de maladies mendéliennes, mais comporte des limites techniques et interprétatives. Son indication doit rester ciblée et être précédée et suivie d'un conseil génétique rigoureux afin d'assurer un accompagnement clinique et décisionnel de qualité et d'éviter une médecine de l'incertitude.

High-throughput exome sequencing in prenatal diagnosis: indications, benefits, and limitations

Whole exome sequencing (WES), used in semi-routine practice, has markedly improved the prenatal molecular diagnosis of fetal anomalies detected by ultrasound. This synthesis outlines the proposed patient management and emphasizes the need for an individualized, multidisciplinary evaluation centered on the couple or pregnant woman. WES interrogates the coding regions of the genome, where most variants responsible for Mendelian disorders are concentrated, but it has technical and interpretive limitations. Its indication should remain targeted and be preceded and followed by rigorous genetic counseling, in order to ensure high-quality clinical and decision-making support and to avoid a medicine of uncertainty.

INTRODUCTION

L'analyse génétique prénatale par séquençage haut débit, en particulier le séquençage de l'exome (whole exome sequencing, WES), a considérablement amélioré le diagnostic moléculaire de précision des anomalies fœtales détectées à l'échographie. Le rendement diagnostique varie de 8,5 à 30% dans des cohortes générales, et peut dépasser 80% dans des groupes ciblés (par exemple, suspicion de dysplasie squelettique).^{1,2} Toutefois, le WES en prénatal génère beaucoup de données (variants) dont l'interprétation dans un contexte où le phénotype fœtal est incomplet, voire absent, est complexe.

Cette synthèse présente la prise en charge proposée et rappelle le caractère singulier de chaque situation clinique, qui nécessite une évaluation individualisée, une pleine participation des patientes/couples et des ajustements au cas par cas, afin de garantir un diagnostic prénatal par WES de haute qualité, intégré dans l'approche pluridisciplinaire de la médecine fœtale.

QU'EST-CE QUE LE WES?

Le WES cible l'ensemble des régions codantes du génome (les exons et leurs bordures introniques), couvrant environ 22 000 gènes et représentant seulement 1 à 2% des séquences du génome (whole genome sequencing). La base de données OMIM (omim.org) répertorie un nombre croissant de gènes impliqués dans des pathologies humaines: 5055 gènes «OMIM» au 23 mars 2026, dont 4702 associés à des maladies monogéniques (ou mendéliennes). Les séquences codantes de ces gènes constituent ce que l'on appelle l'exome clinique, ou encore le mendéliome, où sont identifiés plus de 85% des variants responsables de maladies génétiques. Ceci justifie son intérêt en pratique clinique. L'analyse WES est réalisée à partir d'ADN extrait de leucocytes en postnatal (prélèvement sanguin parental) ou en prénatal, à partir de prélèvements fœtaux (villosités choriales ou cellules amniotiques, selon le terme). En fonction de la situation clinique, elle peut être mise en œuvre d'emblée, en parallèle ou après des analyses chromosomiques. Chaque fois que cela est possible, l'analyse en trio (fœtus + parents) est privilégiée. Ceci permet d'évaluer une éventuelle contamination maternelle du prélèvement fœtal, mais surtout d'accélérer et d'affiner l'interprétation en déterminant immédiatement si les variants identifiés sont hérités (d'un ou des deux parents) ou de novo. Après la préparation de l'ADN (fragmentation, ajout d'adaptateurs), l'enrichissement ciblé (capture de l'exome) et le séquençage haut débit, différentes analyses bioinformatiques sont entreprises pour identifier les variants rares (de petite ou de grande taille: polymorphisme nucléotidique simple, insertions/délétions, variation du nombre de copies, etc.). Selon le contexte clinique et le signe d'appel considéré, l'analyse peut porter sur l'exome entier, sur le mendéliome (exome clinique) ou sur un groupe restreint de gènes (panel ciblé).

Après traitement informatique, l'analyse WES permet d'interpréter et de classer les variants retenus selon cinq classes: a) bénin; b) probablement bénin (intervalle de confiance (IC) > 90%); c) de signification inconnue; d) probablement

^aService de médecine génétique, Département diagnostique, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14, ^bService de médecine génétique, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^cDépartement de médecine génétique et développement, Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4
rosalinda.giannini@hug.ch | camille.kumps@chuv.ch | viviane.cina@chuv.ch
dragomira.savova@hug.ch | cedric.lecaignec@chuv.ch | philippe.khauvankien@hug.ch

pathogène (IC > 90%) et e) pathogène certain.³ Elle peut se révéler normale, pathologique ou incertaine. Le délai prévisible d'obtention des résultats est de l'ordre de 1 à 4 semaines.

PRÉALABLE: CONSULTATION DE GÉNÉTIQUE MÉDICALE PRÉTEST

Les couples sont adressés en consultation de génétique après la découverte d'une ou plusieurs anomalies fœtales ou d'un signe d'appel à l'échographie. Cette étape s'inscrit dans une prise en charge multidisciplinaire.

La consultation permet de recueillir les informations pertinentes sur la grossesse et les antécédents personnels et familiaux, et de vérifier la compréhension par le couple de la situation clinique et des limites de l'échographie. En effet, si l'échographie détecte des anomalies, elle ne permet généralement pas d'en préciser la cause ni d'en définir le caractère isolé ou syndromique. Le bilan génétique vise à identifier une étiologie afin d'affiner le pronostic et de fiabiliser le conseil génétique.

Le couple est informé des différentes options de prise en charge. Une analyse génétique prénatale peut apporter des réponses pendant la grossesse et guider le suivi échographique ou postnatal (rétrophénotypage) et les décisions (poursuite, interruption de grossesse, accompagnement néonatal). L'option d'un bilan génétique postnatal est également discutée. Cette discussion permet de respecter le rythme et l'autonomie du couple.

Conformément à la Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine, le conseil génétique prétest présente les analyses indiquées, leurs limites, les types de résultats possibles et leurs implications. La restitution ou non d'éventuelles découvertes incidentes, dont le lien avec l'indication de l'analyse est éventuellement possible ou sans rapport, doit être clairement définie (**tableau 1**). Tous ces éléments sont discutés en consultation et la pleine participation de la patiente/du couple est matérialisée par le recueil du consentement écrit, cosigné par le couple et le consultant.

Cette consultation offre un espace de parole sécurisé pour répondre aux questions et exprimer les préoccupations, avec la possibilité de proposer un soutien psychologique spécialisé.

CONSULTATION POST-TEST

Le résultat d'un WES prénatal doit être annoncé en consultation spécialisée, avec un conseil génétique post-test. Cette étape permet de reprendre les informations prétest avec les limites de l'analyse et l'évolution des données cliniques/échographiques de la grossesse et de détailler la signification du résultat et ses implications, tout en accompagnant la patiente/le couple.

Bien qu'il en abaisse la probabilité, un résultat normal n'exclut pas une cause génétique, en raison des limites des techniques et des connaissances actuelles: seules les régions codantes ciblées sont explorées, et certaines anomalies échappent à l'analyse, car elles sont situées dans une région non explorée (non codante ou non répertoriée) ou parce que la technique de séquençage ne permet pas de détecter certains défauts moléculaires (expansions de triplets, certains petits réarrangements, mosaïcisme de bas grade, etc.).

Les variants de signification inconnue (classe 3) ne sont généralement pas communiqués en contexte prénatal. En effet, ces variants n'ont pas de lien clairement établi avec une pathologie et ne permettent pas de proposer de mesures médicales. Ils peuvent générer de l'anxiété sans apporter d'information utile à la prise de décision.⁴⁻⁶

En cas de variant pathogène (classe 4 ou 5), le conseil génétique précise la nature du syndrome ou de la maladie diagnostiquée, les incertitudes pronostiques, les implications pour la prise en charge, le risque de récurrence et les éventuelles conséquences familiales. Une incertitude pronostique peut en effet persister, en raison d'une pénétrance incomplète, d'une expressivité variable ou d'un lien parfois difficile à établir avec le phénotype fœtal. Par ailleurs, la classification des variants et de leurs risques attribuables à un temps donné est susceptible d'évoluer en fonction de l'accumulation des connaissances.^{4,7}

Quel que soit le résultat, celui-ci est discuté avec le couple et intégré dans un suivi pluridisciplinaire qui respecte ses choix, en s'appuyant sur les données génétiques, obstétricales et d'imagerie fœtale afin de définir la prise en charge la plus adaptée. Chaque résultat a des implications cliniques, personnelles, familiales et psychologiques. L'information est adaptée au rythme et aux besoins du couple. Le conseil génétique accompagne le couple pour anticiper les implications et aide

TABLEAU 1

Distinction entre découverte incidente, secondaire et non sollicitée

WES: whole exome sequencing.

Dénomination	Définition	Caractéristiques clés	Exemple
Découverte incidente	Résultat identifié fortuitement lors d'un séquençage réalisé pour une autre indication	- Non recherchée - Survient de manière imprévue - Pertinence clinique variable	Variant pathogène de prédisposition au cancer découvert lors d'un WES pour malformation fœtale
Découverte secondaire	Résultat activement recherché, en plus de l'indication initiale, dans une liste de gènes jugés médicalement actionnables	- Recherche volontaire par le laboratoire - Requiert un consentement spécifique - Liée à des gènes d'intérêt médical majeur	Analyse systématique de gènes de cardiomyopathies, malgré une indication initiale non cardiaque
Découverte non sollicitée	Résultat rapporté sans qu'il ait été demandé par la patiente/le couple, selon les politiques du laboratoire ou les obligations réglementaires	- Non demandée explicitement - Peut recouper une découverte incidente ou secondaire - Question éthique majeure	Variant rapporté malgré l'absence de souhait exprimé de recevoir ce type d'information

à élaborer une décision cohérente avec ses souhaits et ses valeurs, en tenant compte de la temporalité nécessaire à la compréhension et au cheminement. Des consultations ultérieures peuvent être proposées, si cela est souhaité.

Toutefois, une interruption de grossesse peut être sollicitée par la patiente, indépendamment de l'analyse génétique, du fait de sa perception de la gravité des anomalies ou d'une détresse psychologique qu'il convient d'accompagner. Si une interruption de grossesse est réalisée, des examens fœtopathologiques (nouveaux prélèvements, imagerie, autopsie) peuvent aider à préciser le phénotype et à orienter un diagnostic ultérieur.

INDICATIONS

En l'absence d'anomalies fœtales, les données actuelles ne soutiennent pas l'usage systématique du WES sur ADN fœtal obtenu par un geste invasif. Avec un rendement de 1 à 2% chez les fœtus asymptomatiques et en l'absence d'études prospectives robustes, les risques liés aux procédures invasives, associés à ceux d'une interprétation excessive des variants, dépassent les bénéfices cliniques attendus.^{1,8}

Les principales indications concernent les situations évocatrices d'une étiologie génétique monogénique, pour lesquelles un rendement diagnostique et pronostique suffisant est attendu. Elles incluent les associations malformatives et la présence d'une anomalie majeure isolée ou de signes d'appel échographiques pouvant éventuellement évoquer la récurrence d'une affection familiale non encore diagnostiquée, mais à rechercher. Pour les signes d'appel échographiques isolés, la pertinence clinique varie fortement: certaines indications sont retenues d'emblée, d'autres sont conditionnelles (ou fonction d'un seuil de mesure) et d'autres encore ne sont pas retenues, mais nécessitent un suivi échographique ciblé et parfois des examens d'imagerie complémentaires (IRM, scanner fœtal, etc.).

Par exemple, pour les anomalies du système nerveux central, l'agénésie isolée du corps calleux (voir vignette clinique ci-après) présente un rendement diagnostique élevé d'environ un tiers des cas, qu'il s'agisse de formes isolées ou syndromiques, avec un pronostic neurodéveloppemental très variable.⁹

Les ventriculomégalies isolées (colpocéphalies), classées en légères (10-11,9 mm), modérées (12-14,9 mm) ou sévères (> 15 mm), constituent une indication conditionnelle: après analyses chromosomiques, le rendement diagnostique du WES est de 7 à 10% pour les formes légères ou modérées et peut atteindre 35% pour les formes sévères.^{10,11} En revanche, aucune indication n'est retenue lorsque les ventricules latéraux mesurent < 10 mm et qu'aucun autre signe n'est associé. Une surveillance échographique est alors proposée.

L'agénésie isolée du septum pellucidum constitue un signe d'appel relativement fréquent, généralement associé à un bon pronostic postnatal, mais qui illustre la complexité de l'évaluation pluridisciplinaire. La possibilité d'une dysplasie septo-optique sous-jacente, dont les répercussions ophtalmologiques, endocriniennes et neurologiques sont très variables,

est difficile à évaluer, y compris par l'IRM fœtale.¹² Dans cette indication débattue, le WES apporte rarement un bénéfice: en dehors des très rares variants délétères dans les gènes *SOX2* et *SOX3*, associés à un pronostic neurodéveloppemental réservé, l'absence de corrélation génotype-phénotype et la variabilité d'expression des autres gènes impliqués ne permettent pas d'établir un pronostic ni de préciser la situation.

VIGNETTE CLINIQUE

Un couple est adressé en consultation de génétique médicale après la découverte, à l'échographie de 22 SA, d'une agénésie complète du corps calleux, alors que les biométries fœtales sont autour du 90^e percentile.

Après un conseil génétique prétest, une amniocentèse est réalisée pour un caryotype, une CGH-array et un séquençage de l'exome en trio. Les analyses chromosomiques sont normales, mais le WES met en évidence un variant pathogène de novo dans le gène *NSD1*, prédictif d'un syndrome de Sotos chez le fœtus.

Lors de la consultation post-test, il est expliqué au couple que l'agénésie du corps calleux s'inscrit dans un tableau syndromique plus large. Le syndrome de Sotos associe typiquement une dysmorphie faciale, une macrocéphalie, une croissance excessive, ainsi que des troubles des apprentissages, un retard de développement et le plus souvent une déficience intellectuelle avec des troubles du comportement. Des anomalies cardiaques, rénales ou un risque maternel accru de prééclampsie peuvent aussi être présents et être recherchés. Malgré le diagnostic génétique, l'expressivité clinique variable du syndrome maintient une incertitude pronostique.

Le couple doit donc intégrer ces éléments en fonction de ses valeurs et de son projet parental, l'équipe pluridisciplinaire les accompagnant au mieux dans ce contexte.

Le caractère de novo du variant implique un faible risque de récurrence pour une future grossesse, permettant un conseil génétique adapté.

CONCLUSION

Cette synthèse aborde la prise en charge lors de l'utilisation du WES en prénatal, dans un contexte marqué par l'évolution rapide des techniques d'analyse du génome et l'enrichissement continu des connaissances. Si l'accès à l'ADN fœtal à partir d'un prélèvement invasif permet d'examiner les gènes indépendamment du phénotype et du stade de développement, les zones persistantes d'incertitude diagnostique et pronostique en rapport avec les données qui découlent du WES imposent un cadre médical rigoureux.

Une évaluation individualisée de chaque situation, appuyée sur une expertise pluridisciplinaire et une information claire, équilibrée et loyale délivrée aux couples ou aux femmes enceintes, est indispensable pour garantir un recours pertinent au WES en prénatal. Celui-ci permet d'assurer un accompagnement adapté des grossesses marquées par la découverte d'anomalies fœtales.

Un tel encadrement est essentiel pour éviter que la médecine fœtale de précision ne se transforme en une médecine d'imprécision, potentiellement source de conséquences délétères.

Conflit d'intérêts: les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Utilisation de l'IA: les auteurs ont déclaré avoir utilisé l'IA pour le contrôle grammatical et orthographique de l'article et avoir validé la version finale.

Sous licence: CC BY-NC-ND, avec respect de l'embargo tel qu'indiqué sur revmed.ch (bit.ly/49yKwM5).

ORCID ID:

C. Kumps: <https://orcid.org/0000-0002-5764-5470>

C. Le Caignec: <https://orcid.org/0000-0002-0598-653X>

P. Khau Van: <https://orcid.org/0000-0001-7754-969X>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le séquençage de l'exome (whole exome sequencing, WES) est un outil majeur du diagnostic prénatal de précision face aux anomalies échographiques fœtales.
- Le WES explore principalement l'exome clinique, où se situent plus de 85% des variants responsables de maladies génétiques mendéliennes, mais il ne permet pas d'identifier toutes les causes génétiques possibles.
- Son indication doit rester ciblée, intégrée à une expertise pluridisciplinaire et accompagnée d'un conseil génétique prétest et post-test adapté et approfondi.
- Un recours inapproprié ou systématique au WES prénatal expose au risque d'incertitude diagnostique et pronostique, pouvant nuire à la qualité de l'accompagnement des couples/femmes enceintes.

1 *Basel-Salmon L, Sukenik-Halevy R. Challenges in variant interpretation in prenatal exome sequencing. *Eur J Med Genet.* 2022 Feb;65(2):104410. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104410.

2 *Avello K, Gessay S, Nelson M, Schultz C, Jacob N. Prenatal Exome Diagnostic Yield, Syndromic Landscape and Secondary Findings. *Mol Genet Genomic Med.* 2026 Apr 7;14(4):e70207. DOI: 10.1002/mgg3.70207.

3 Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

4 **Folta A, Sedeño Cortés A, Gupta P, et al. Imprecision medicine: Systematic gaps in reporting variants of uncertain significance (VUS) and their reclassifications. *Genet Med.* 2025 Sep;27(9):101501.

5 **Mone F, McMullan DJ, Williams D, et al. Evidence to Support the Clinical Utility of Prenatal Exome Sequencing in Evaluation of the Fetus with Congenital Anomalies. *Scientific Impact Paper No. 64. BJOG.* 2021 Aug;128(9):e39-50.

6 de Koning MA, Srebnik MI, Oldekamp EJ, et al. Prenatal Variants of Uncertain Significance (VUS): to report or not to report? *Eur J Hum Genet.* 2025 Oct;33(10):1300-8. DOI: 10.1038/s41431-025-01924-8.

7 Forrest IS, Huang KL, Egginton JM, et al. Using large-scale population-based data to improve disease risk

assessment of clinical variants. *Nat Genet.* 2025 Jul;57(7):1588-97. DOI: 10.1038/s41588-025-02212-3.

8 **Sotiriadis A, Demertzidou E, Ververi A, et al. Incremental yield of exome sequencing over standard prenatal testing in structurally normal fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2025 May;65(5):552-9. DOI: 10.1002/uog.29195.

9 Mustafa HJ, Barbera JP, Sambatur EV, et al. Diagnostic yield of exome sequencing in prenatal agenesis of corpus callosum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024 Mar;63(3):312-20. DOI: 10.1002/uog.27440.

10 Mustafa HJ, Sambatur EV, Barbera JP, et al. Diagnostic yield with exome sequencing in prenatal severe bilateral ventriculomegaly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Sep;5(9):101048. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2023.101048.

11 Moens A, Albersnagel Z, Veenhof MB, et al. Clinical Outcome and Risk Factors for Progression of Prenatally Diagnosed Fetal Ventriculomegaly: A Retrospective Multicenter Study. *Prenat Diagn.* 2025 Aug;45(9):1089-99. DOI: 10.1002/pd.6816.

12 Di Pasquo E, Kuleva M, Arthuis C, et al. Prenatal diagnosis and outcome of fetuses with isolated agenesis of septum pellucidum: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Feb;59(2):153-61. DOI: 10.1002/uog.23759.

* à lire

** à lire absolutement