

# Diagnostic biochimique prénatal de l'épidermolyse bulleuse

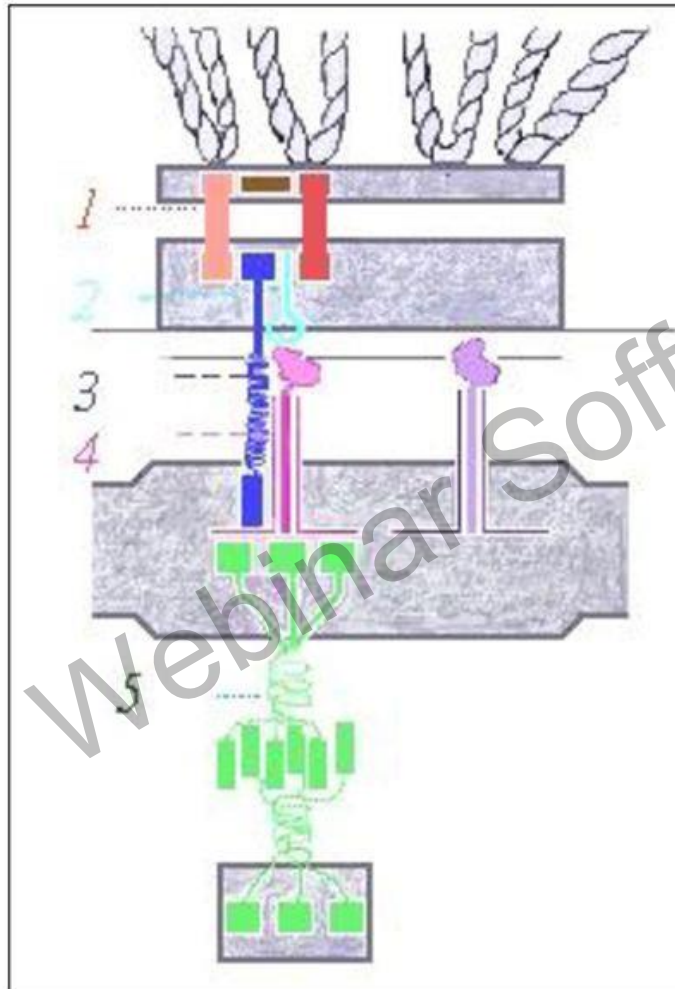
Sophie Dreux , Bichr Allaf, Claire Nguyen  
UF Biochimie Prénatale  
Hôpital R.DEBRE  
Paris



## L'Epidermolyse Bulleuse en Prénatal

- Ensemble de pathologies cutanées de sévérité variable
- Les formes observables en prénatal sont toutes des formes sévères
- Prévalence globale des formes sévères : 1 à 5/1000 000
- **Très rare**
- EB dystrophique (Hallopeau Siemens) (EBD)
- **EB jonctionnelle dont le sous-type Herlitz est le plus sévère (EBJ)**
- Différents gènes concernés, différentes mutations = pas de DPN sans cas index

## Les maladies bulleuses sous-épidermiques *Epidermolyses bulleuses héréditaires*



**1- EBH simples « classiques »**  
avec clivage intrakératinocyttaire  
⇔ mutation gènes K5 ou K14

**2- EBH jonctionnelles « classiques »**  
avec clivage dans la lamina lucida  
⇔ mutation gènes laminine 5

**3- EBH dystrophiques**  
avec clivage dans la zone  
des fibrilles d'ancrage  
⇔ mutation gène collagène VII

**4- Autres EBH**  
⇔ mutation gènes plectine,  
BP 180 ou  $\alpha 6\beta 4$

## Bibliographie

### ❖ Un des articles les plus anciens pour le diagnostic avec l'aide de la biochimie :

- Prenatal detection of epidermolysis bullosa letalis with pyloric atresia in a fetus by abnormal ultrasound and elevated alpha-fetoprotein. C R Dolan 1, L T Smith, V P Sybert Am J Med Genet. 1993;47(3):395-400.

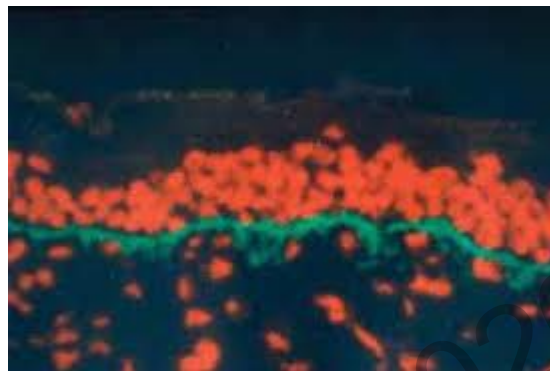
### ❖ 2 articles de notre équipe avec **le diagnostic biochimique** :

- Prenatal diagnosis of pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome in a fetus not known to be at risk.

Lépinard C, Descamps P, Meneguzzi G, Blanchet-Bardon C, Germain DP, Larget-Piet L, Beringue F, Berchel C, Muller F, Dumez Y. Prenat Diagn. 2000 Jan;20(1):70-5

- Prenatal diagnosis of inherited epidermolysis bullosa in a patient with no family history: a case report and literature review. Azarian M, Dreux S, Vuillard E, Meneguzzi G, Haber S, Guimiot F, Muller F. Prenat Diagn. 2006 Jan;26(1):57-9.

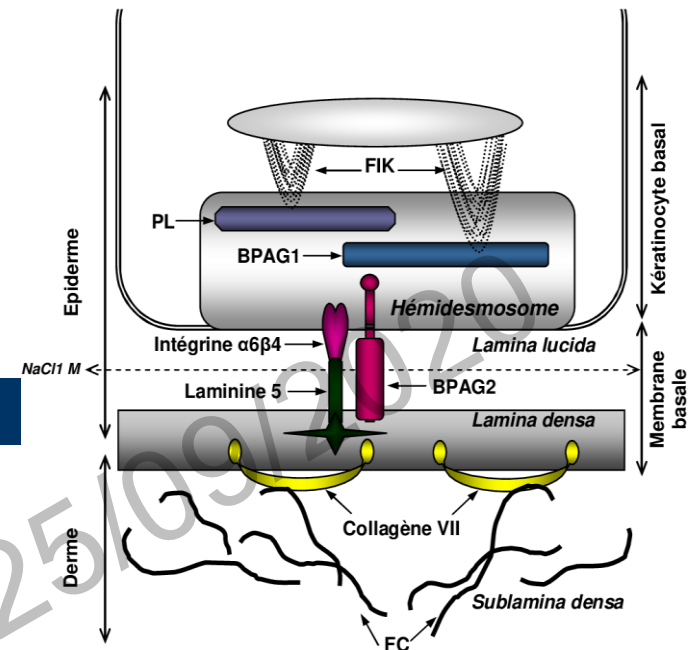
## Bibliographie



- ❖ Nombreux articles avec diagnostics sur des biopsies de peau par **marquage par des anticorps et immunofluorescence** ou microscopie électronique (TEM)  
Mais en prénatal, **nécessite prélèvement par foetoscopie**
- ❖ Le marquage révélé par immunofluorescence est utilisé sur **des biopsies de trophoblaste**.

Immunofluorescence analysis of villous trophoblasts: a tool for prenatal diagnosis of inherited epidermolysis bullosa with pyloric atresia. D'Alessio M, Zambruno G, Charlesworth A, Lacour JP, Meneguzzi G. J Invest Dermatol. 2008;128(12):2815-9.

## Bibliographie



Nombreux articles de **génétique**  
Recherche des mutations dans les différents gènes impliqués :  
pour EB-PA : intégrines  $\alpha6\beta4$  : ITGA6 (~5%), ITGB4 (~80%),  
PLEC (~15%) ou la Laminine 5 : LAMA3, LAMB3...

Epidermolysis Bullosa with Pyloric Atresia. [EG Pfindner et al.](#), Editors  
GeneReviews® University of Washington; 1993–2020. 2008

L'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive (EBDR)  
anomalie du collagène VII : gène COL7A1

## Circonstances du diagnostic prénatal

Que ce soit EBD ou EBJ :

Diagnostic au 3eme trimestre le plus souvent, parfois ET2

- **Hydramnios** fréquent
- Formation de bulles cutanées et muqueuses, très difficile à voir en échographie
- Parfois bulles œsophagiennes, pouvant simuler une sténose
- **Liquide souvent particulière** (aspect de flocons de neige)
- Diverses anomalies : petites oreilles, aspect anormal du nez, syndactylie...

## A propos de 5 cas :

- 5 grossesses avec ce diagnostic fortement suspecté en anténatal
- Age maternel de 23 à 37 ans
- Patients apparentés dans au moins 3 cas
- **Hydramnios** dans tous les cas (deux patientes ont eu 2 PLA)

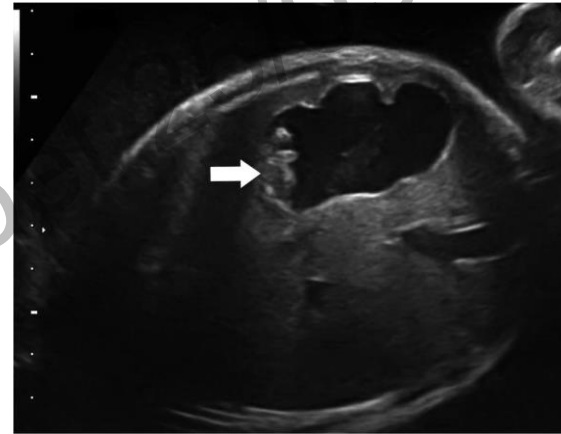


# A l'échographie: des signes très variés

- 1/ Oreilles de forme anormale
- 2/ ET3: dilatation gastrique, fœtus 90eme percentile.  
LA « d'aspect neigeux »
- 3/ ET1 : CN à 4,7 mm à 12 SA, (BT) 46 XY inv Y.  
ET3 : estomac dilaté. LA « d'aspect neigeux »
- 4/ ET3: os longs courts et anomalies de la face et des oreilles
- 5/ Dilatation du duodénum

# Anomalies échographiques

- Sténose du pylore



Anomalie assez rare chez le fœtus

Contrairement au nouveau-né (hypertrophie du muscle pylorique 2/1000) apparaissant dans les premières semaines de vie.

# Anomalies échographiques



Anomalies des oreilles et de la face

# Analyses de Biochimie du liquide amniotique

**L'AFP** : Glycoprotéine de 70 000 Da,  
synthèse dans le foie fœtal

Passage du sang fœtal (g/L) au liquide amniotique (mg/L) puis  
au sang maternel ( $\mu\text{g/L}$ )

**Passage anormal dans le liquide amniotique = defect**

**Cutané** => Laparoschisis, Epidermolyse bulleuse

**Rénal** => Syndrome néphrotique congénital / finlandais

**Tube neural** => Spina bifida (DFTN « ouverts » )

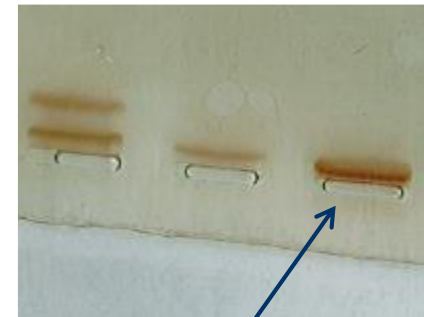
**Autres** => hémangiome du cordon

# Analyse biochimique du liquide amniotique

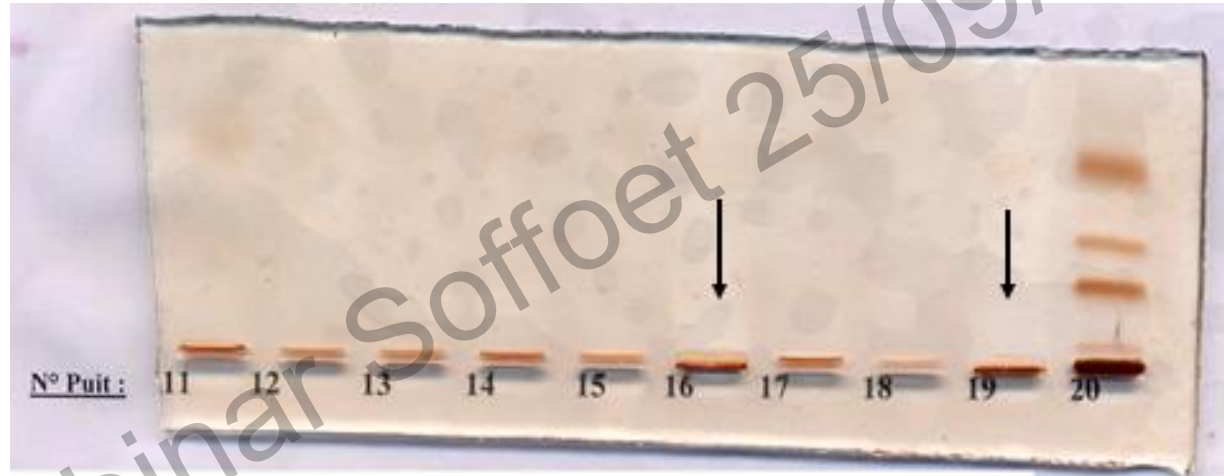
- Quand une AFP est  $> 2,5$  MoM, donc anormale nous faisons une électrophorèse des cholinestérases pour exclure un spina bifida.

- Liquide normal : 1 bande
- Spina bifida : 2 bandes
- Cas particulier de l'EB :

Electrophorèse des cholinestérases atypique avec une bande assez marquée et une frange plus transparente



# Electrophorèse des cholinestérases : Tracé très atypique



- Puits 16 et 19 : Epidermolyse Bulleuse
- Puits 20 : Sérum
- Autres Puits : LA normal

# Analyse biochimique du liquide amniotique

Dosage des enzymes digestives

**GGTP**, Leucine aminopeptidase, PAL intestinales,

Dans les anomalies hautes, c'est le plus souvent la GGTP qui est anormale

- Soit par vomissements bilieux dans les sténoses duodénales ou jéjunales
- Soit par « non déglutition » dans les atrésies de l'œsophage, troubles de la déglutition, sténoses du pylore.

# Résultats de Biochimie

	age mat	age gest	AFP MoM	GGTP MoM	Ache	genet	autre
1	37	16	0,93	0,5	N	lamb3	
1bis		33	<b>5,2</b>	1	N	957ins77	
2	26	33	<b>8,6</b>	<b>5,6</b>	N	$\alpha 6\beta 4$ integrine	
2bis		39	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>anormale</b>		
3	25	29	<b>59</b>	<b>5,4</b>	<b>anormale</b>	$\alpha 6\beta 4$ integrine ?	
4	23	35	<b>20,4</b>	<b>6,6</b>	<b>anormale</b>	$\alpha 6\beta 4$ integrine (IF)	hCGb mat <b>13,1 MoM</b>
5	31	27	<b>10,1</b>	<b>171</b>	<b>anormale</b>	NF	sténose duodénale



# Résultats de Biochimie **Remarques**

## Cas 1

- La PLA à 16 SA n'a rien révélé d'anormal : trop précoce
- L'AFP n'était anormale qu'à 33 SA, Ache normale
- Pas de sténose pylorique (GGTP normale)

## Tous les autres cas

**AFP et GGTP anormales** (sténose digestive pylorique ou duodénale ou trouble de la déglutition)

# Résultats de Biochimie Remarques

## Cas n°4

Lors du dépistage de la trisomie par les marqueurs sériques

L'hCGb était à **13 MoM**

Cette valeur est très anormale

Elle est observée dans 5 grossesses/ 10 000

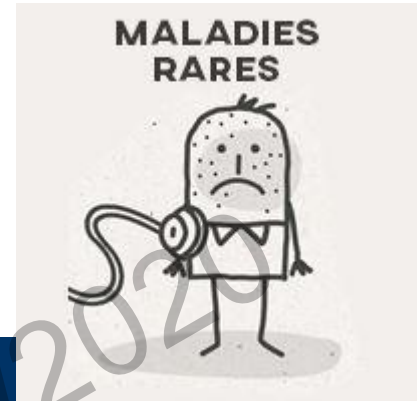
50 % de ces grossesses ont eu un suivi compliqué

(étude hCG10 sur l'année 2016)

Rechercher la valeur de ce marqueur dans les autres cas d'EB?

Voir les dossiers de foetopathologie ?

# Conclusion 1



- Le Diagnostic prénatal de cas index d'EB est rare
- L'échographie montre peu de signes évocateurs hormis  
L'aspect neigeux du liquide amniotique  
L'estomac dilaté dans les cas avec sténose pylorique  
L'hydramnios

**L'hydramnios** est une indication fréquente d'amniocentèse  
Dans ce cas, il ne faut pas se limiter au caryotype mais faire  
un profil biochimique peut apporter des arguments :

- Confirmer une sténose digestive haute
- AFP et profil de l'électrophorèse des cholinestérases

## Conclusion 2

- La Biochimie apportera un faisceau de présomption

### Comment améliorer ce diagnostic ?

- Regarder les marqueurs sériques ?
- Examen cytologique du culot cellulaire après centrifugation du liquide amniotique (culot souvent gardé par les laboratoires de cytogénétique)
- Autres marqueurs ?
- Génétique : panels ?

### Suggestion

- Faire une étude rétrospective étendue des cas observés en postnatal et/ou en foetopathologie

**FOR KIDS WITH EB**



**THIS IS NOT A COSTUME**

## Conclusion 3

### Suggestion

- Faire une étude rétrospective étendue des cas observés en postnatal et/ou en foetopathologie

Sophie Dreux , Bichr Allaf, Claire Nguyen et l'équipe de l'UF Biochimie Prénatale, Hôpital R.DEBRE, Paris

sophie.dreux@aphp.fr