

# Le syndrome de Bardet-Biedl : définition de la présentation anténatale

Etude rétrospective de 45 cas

Laura MARY

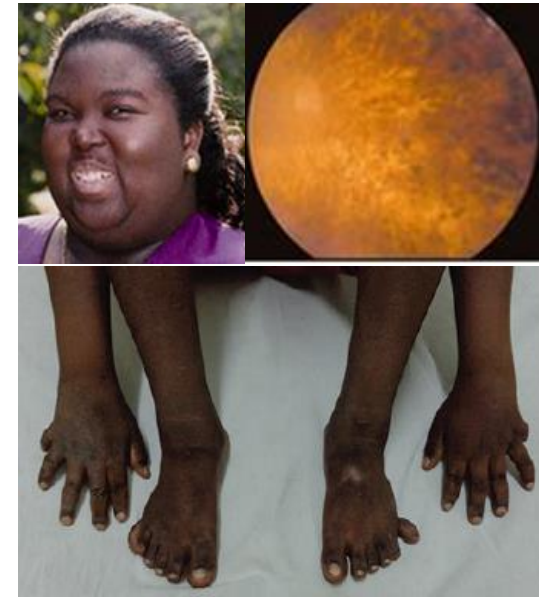
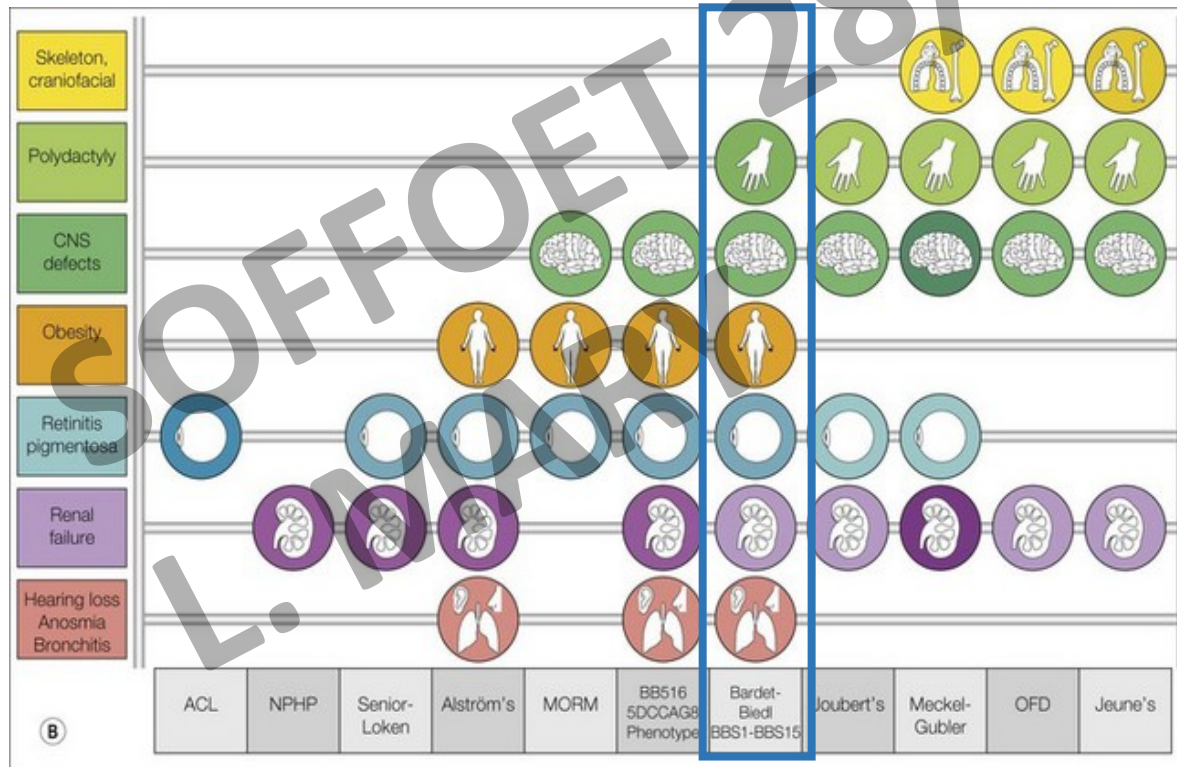
Journée Best-Of de la SOFFOET

28 septembre 2018



# Le syndrome de Bardet-Biedl

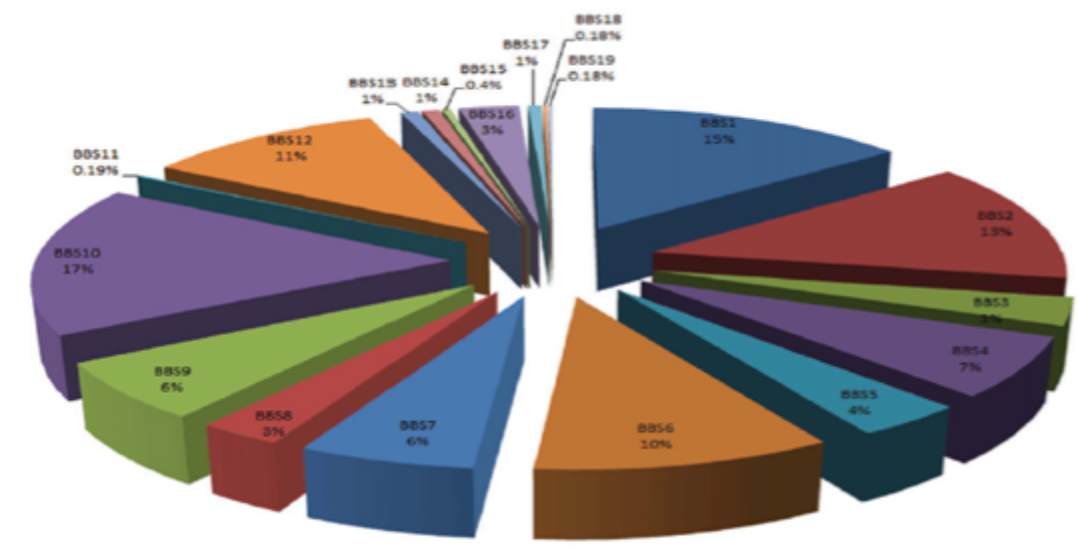
- Prévalence : 1/150.000
- Transmission autosomique récessive, 22 gènes connus
- Ciliopathie : pathologie du cil primaire



Beales *et al.*, 2013, Singh *et al.*, 2016

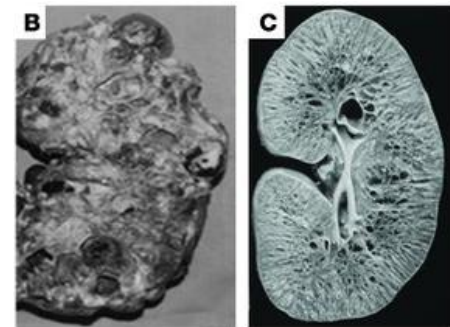
# Le syndrome de Bardet-Biedl

- Transmission autosomique récessive
- 22 gènes connus à ce jour
  - Fonctions ciliaires variées



# Forme anténatale du BBS

- 18 fœtus mutés rapportés à ce jour dans la littérature
- Gros reins hyperéchogènes +/- kystiques
- Polydactylie (vue à l'autopsie surtout)
- Autres signes plus rares : hydrométrocolpos, cardiopathies, anomalies modérées du système nerveux central (SNC)
- Nombreux diagnostics différentiels :
  - Autres ciliopathies
  - Polykystose rénale autosomique dominante (B) ou récessive (C)
  - Syndrome RCAD (Renal Cysts and Diabetes)
  - Syndrome de Simpson-Golabi-Behmel...



Zaghloul and Katsanis, 2009



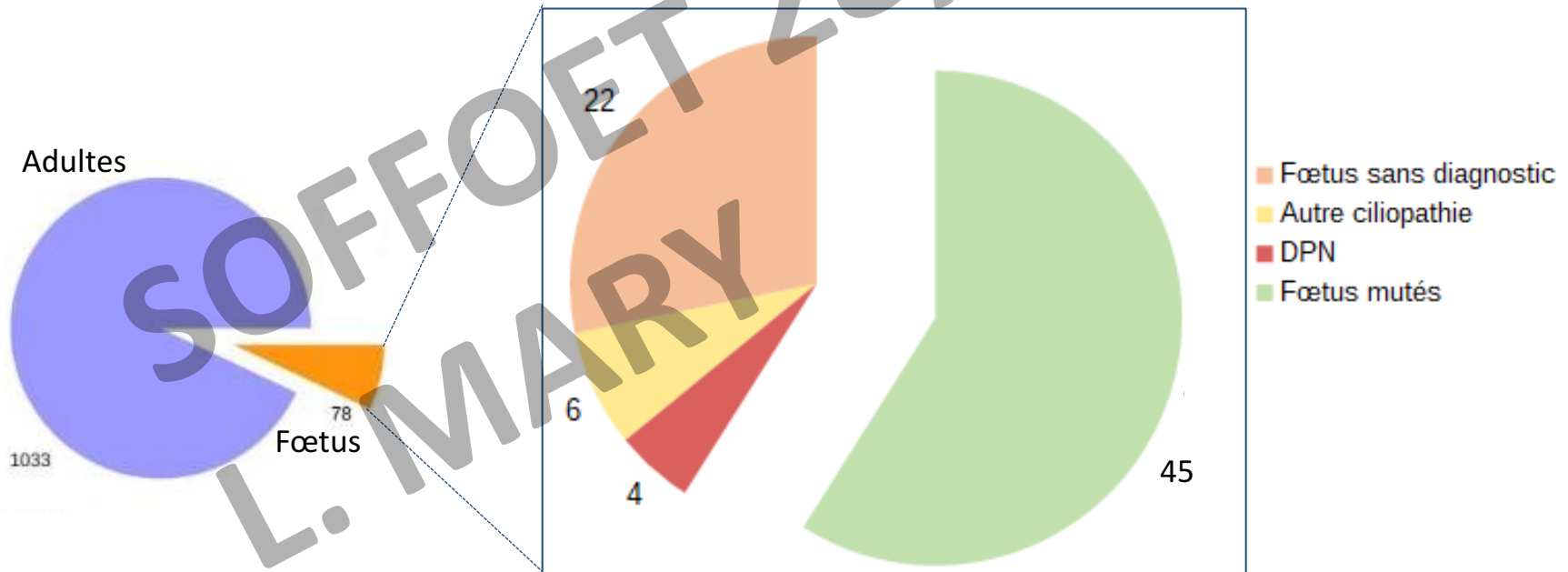
Tenorio *et al.*, 2014

# Problématique

- Variabilité phénotypique et chevauchement avec d'autres ciliopathies sont connus chez adulte
- Peu de cas anténataux décrits
- **Objectifs de ce travail :**
  - Décrire le phénotype anténatal du BBS à partir de la plus grande cohorte de fœtus rapportée à ce jour
  - Recherche de corrélations génotype-phénotype
  - Validation de la stratégie d'exploration moléculaire en anténatal

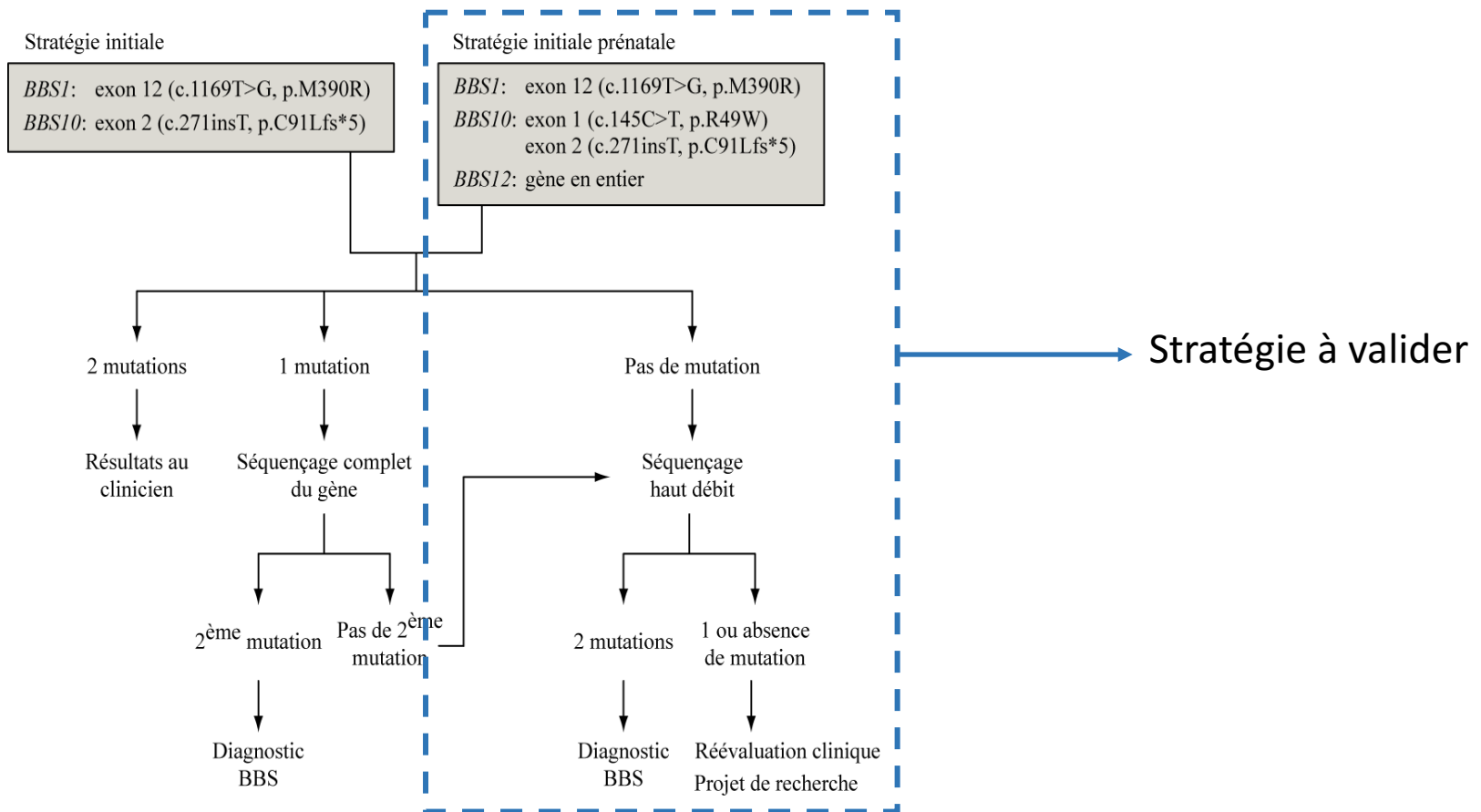
# Description de la cohorte

- Données initiales : cohorte de 1100 patients adressés pour suspicion de BBS (Strasbourg centre de référence français)
- Etude rétrospective



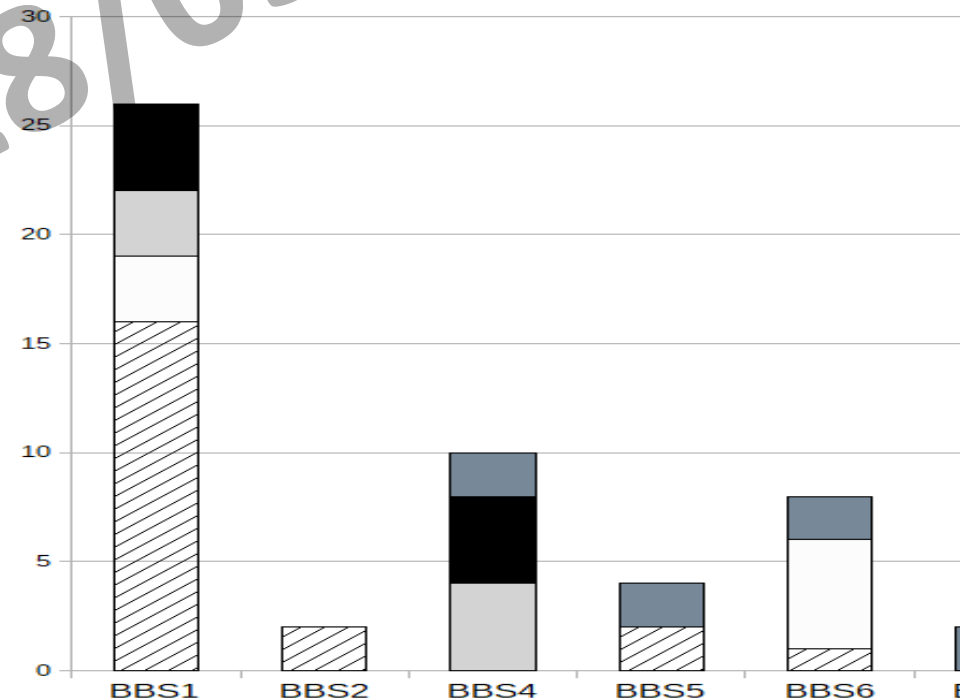
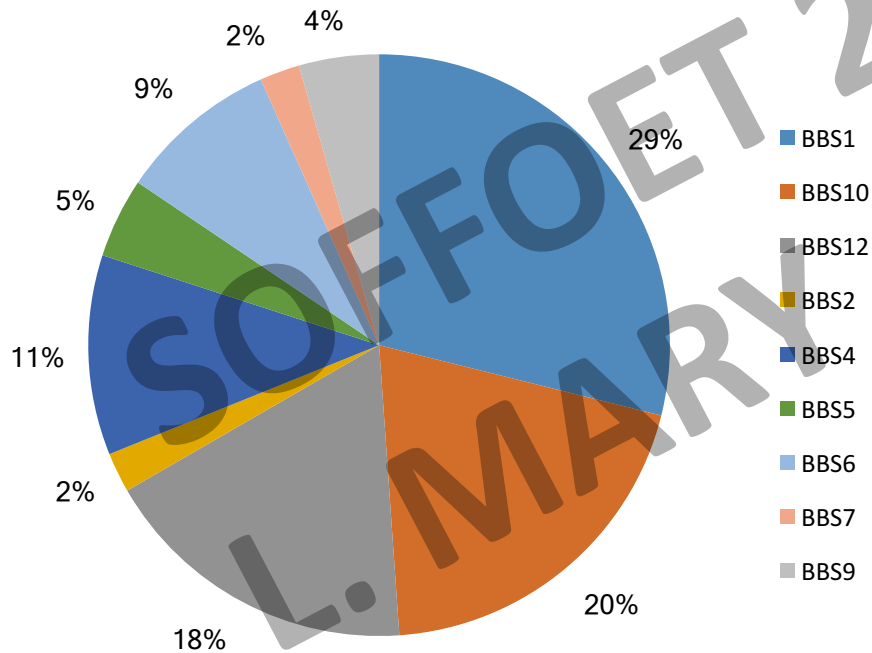
- > Échographie anténatale : 34 fœtus
- > Autopsie : 35 fœtus
- > Les deux : 25 fœtus

# Outils diagnostiques



# Résultats moléculaires

- Les trois gènes majoritairement mutés sont *BBS1* (29%), *BBS10* (20%) et *BBS12* (18%)



– In-frame  
 ■ Frameshift  
 ■ Splice  
 □ CNV  
 □ Stop mutation  
 ▨ Missense



# Présentation clinique

Signes cliniques	Foetus BBS (n=45)	
	Échographie (n=34)	Autopsie (n=35)
Polydactylie (post axiale)	53%	89%
Anomalies rénales	94%	94%
➤ Néphromégalie	74%	66%
➤ Kystes rénaux	29%	86%
Hydroméetrocolpos	6%	6%
Anomalies hépatiques	3%	29%
Anomalies urogénitales	6%	17%
Anomalies SNC	9%	9%

Autres signes plus rares:

- Cardiopathies
- Hydramnios, macrosomie



Foetus TA14488 et TAMEckel-139,  
avec l'aimable autorisation des Prs GAILLARD et DELEZOIDE

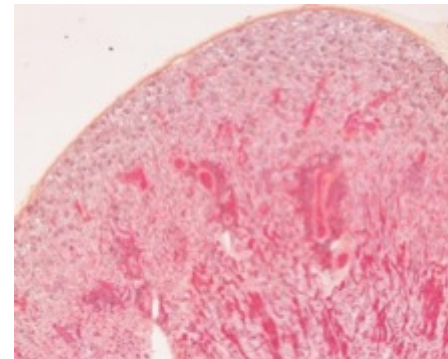
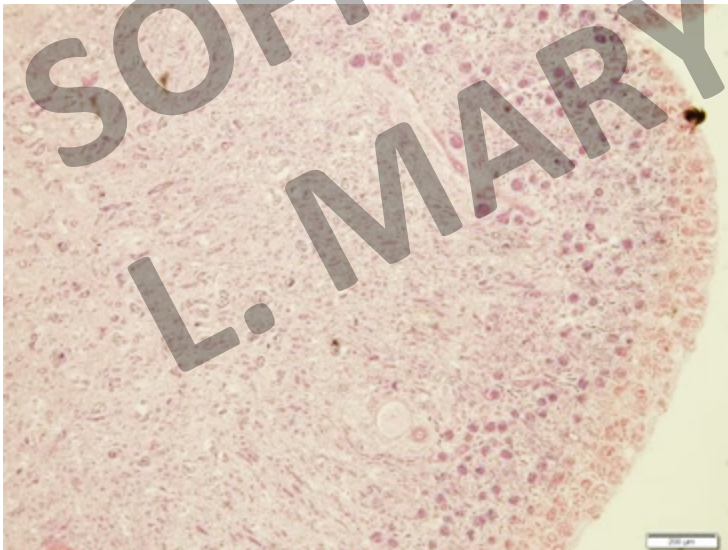
Échographie anténatale : 34 foetus,  
Autopsie : 35 foetus,  
Les deux : 25 foetus

## Cas particuliers

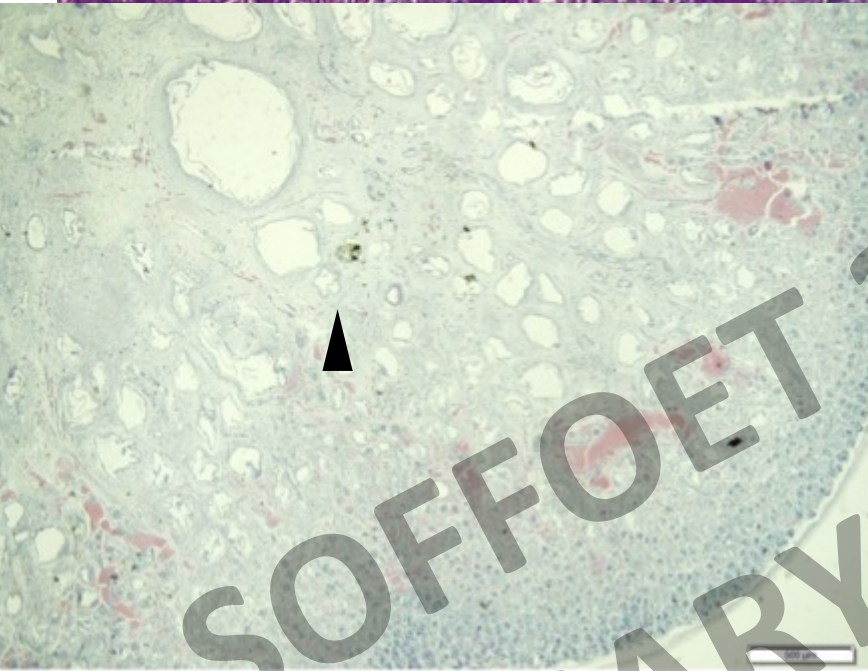
- 16% des cas : manque un signe majeur

~~Polydactylie + atteinte rénale kystique~~

4 fœtus	1 fœtus	2 fœtus
<b>Pas de polydactylie</b> Atteinte rénale kystique Fibrose portale (1 cas)	<b>Pas d'atteinte rénale</b> Polydactylie Sténose urétrale	<b>Pas de kystes rénaux</b> Polydactylie Néphromégalie , pyélon surnuméraire (1 cas) Hydroméetrocolpos



## Histologie rénale



Sévérité variable

> Microkystes médullaires

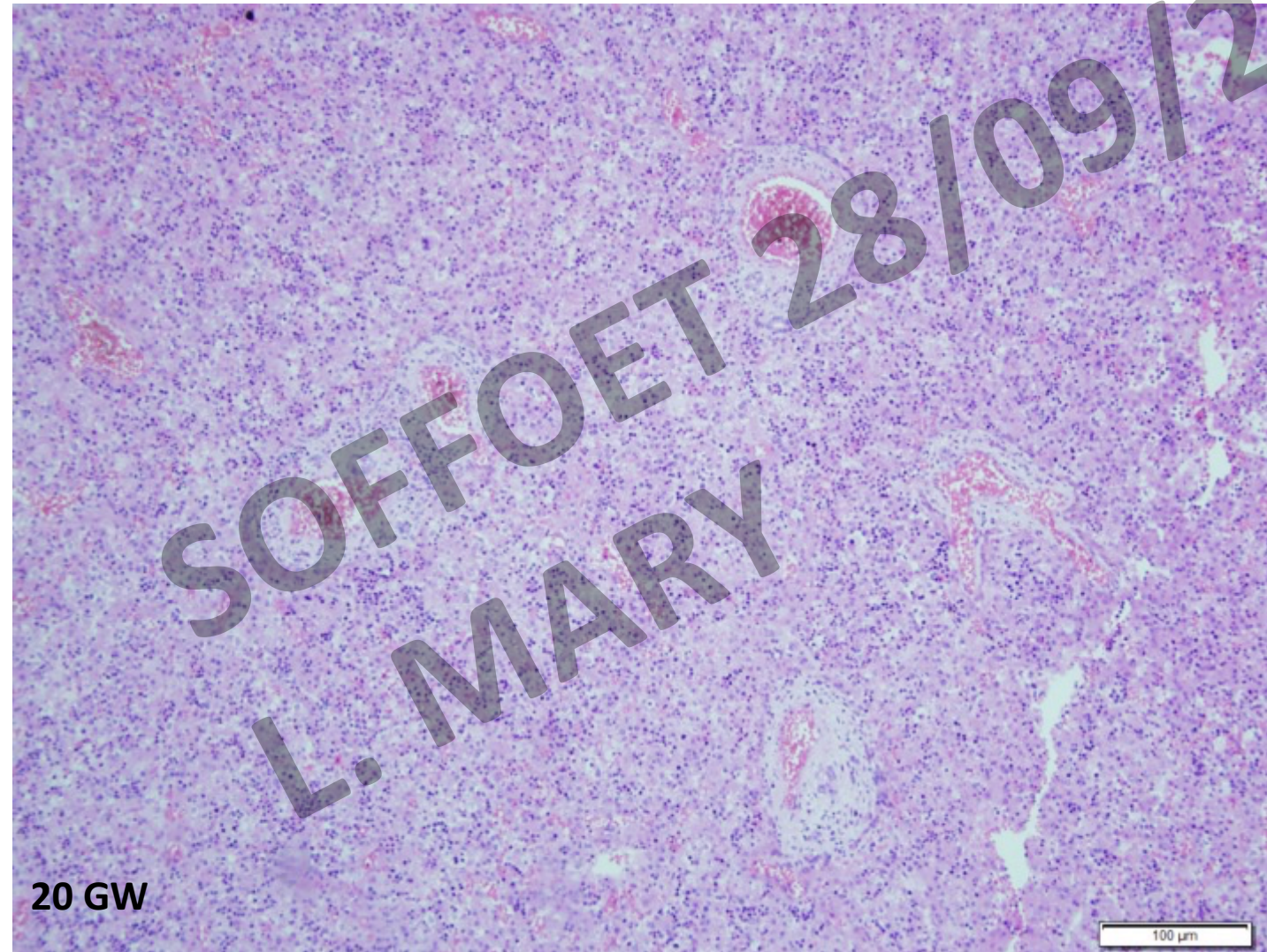
> Kystes cortico-médullaires avec gradient de sévérité (tubes distaux et collecteurs +++)

Signes associés :

> Glomérules dysmorphiques

> Fibrose et éléments dysplasiques (9/36 cas)

# Histologie hépatique

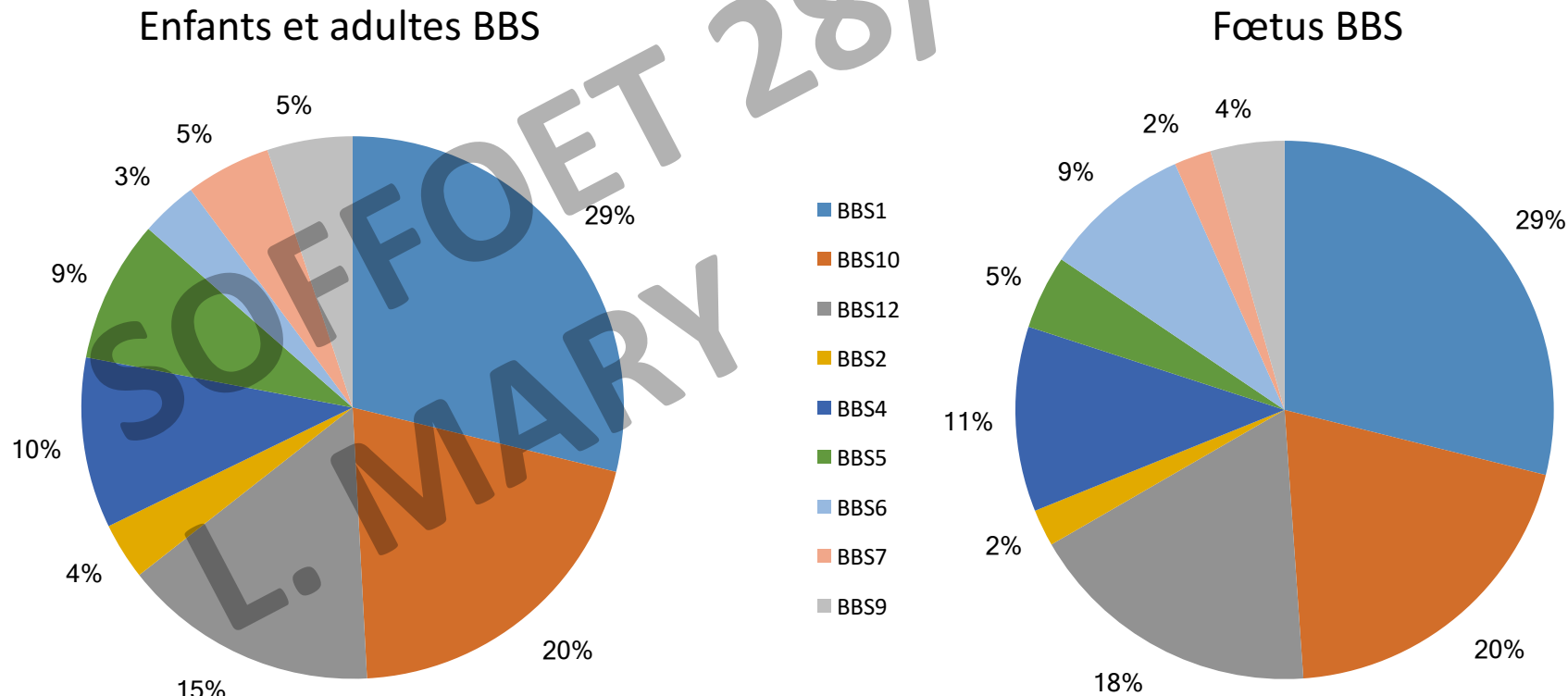


Le plus souvent normale pour le terme

Fibrose portale, retard de maturation de la plaque ductale

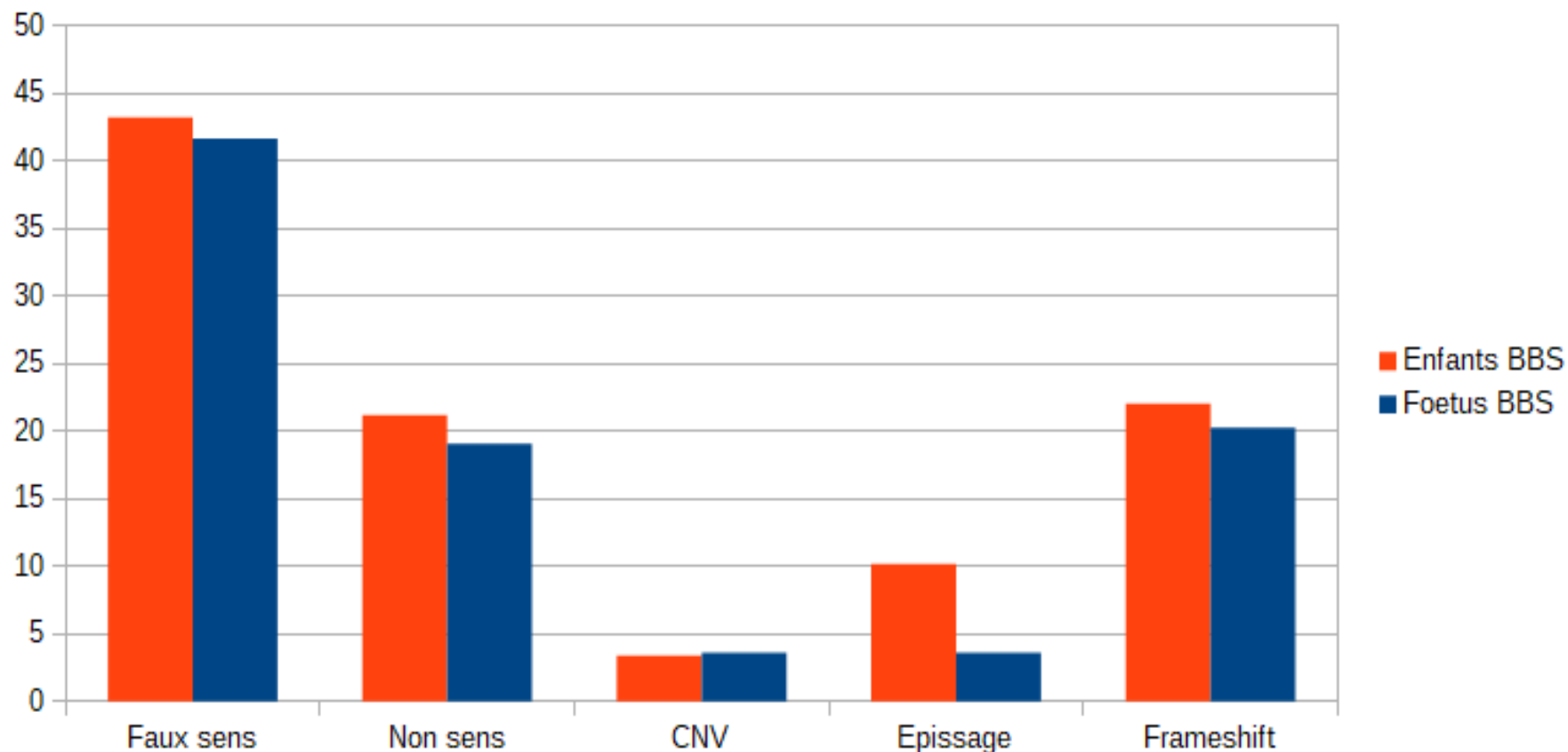
# Comparaison des résultats moléculaires avec la cohorte de patients BBS nés vivants

- Parmi les patients BBS : 59 ont des données anténatales



Pas de différence significative,  
Fisher = 0,94

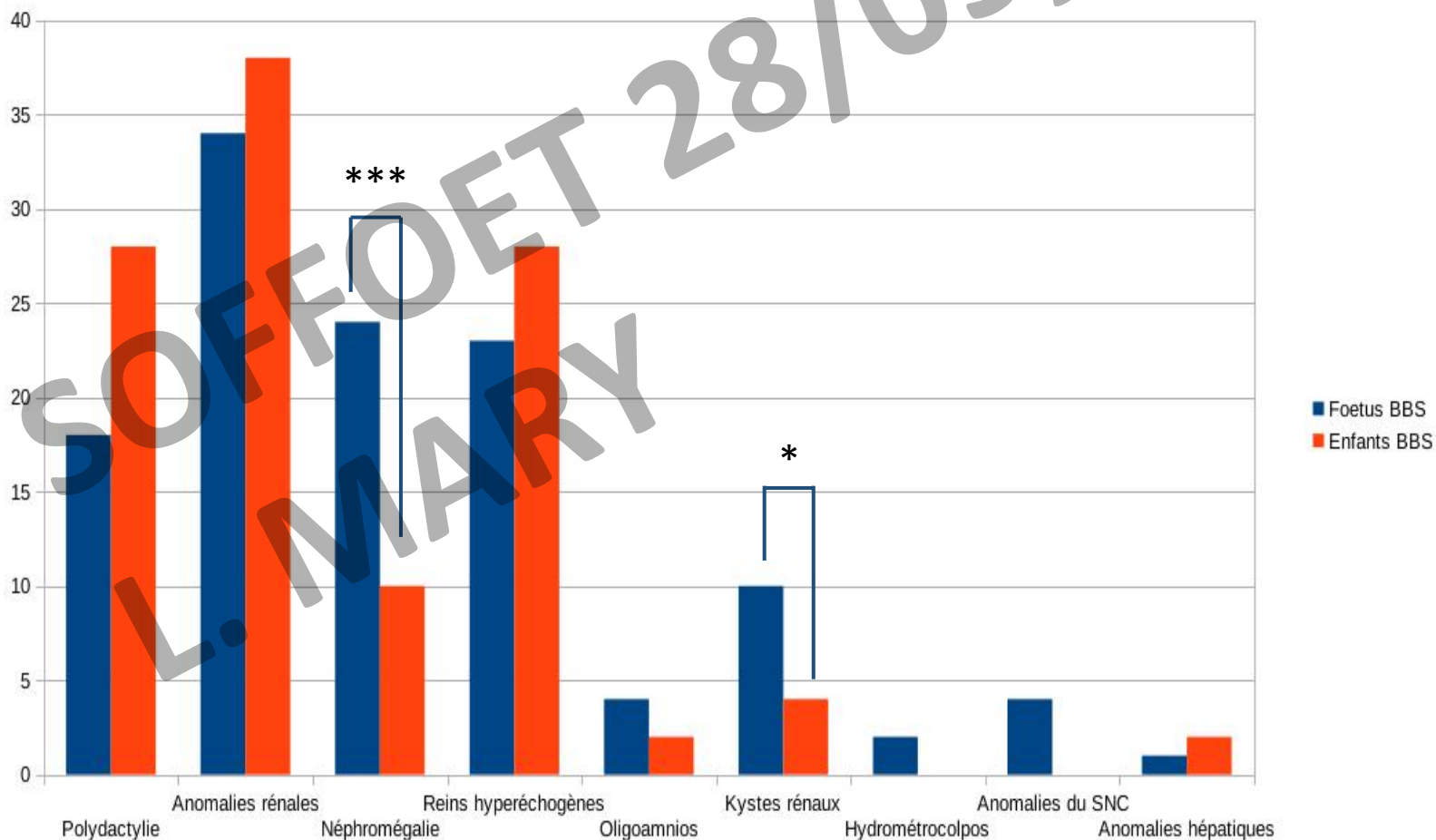
# Comparaison des résultats moléculaires avec la cohorte de patients BBS nés vivants



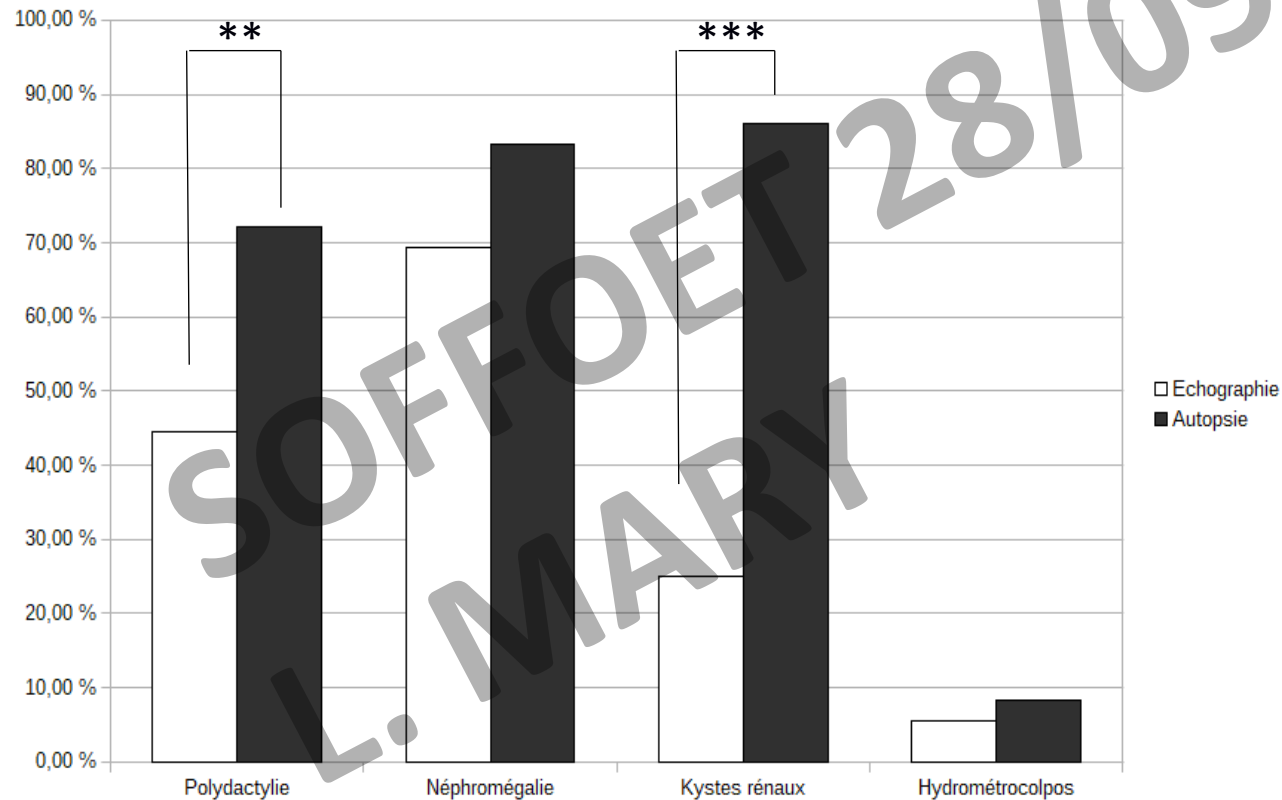
Pas de différence significative,  
Khi-deux = 0,32

# Comparaison des données échographiques entre la cohorte de patients BBS nés vivants

- Parmi les patients BBS : 59 ont des données anténatales



# Performance de l'échographie dans le dépistage des signes du BBS



Sensibilité au dépistage

- néphromégalie : 83%
- hydroméetrocolpos : 67%
- polydactylie : 62%

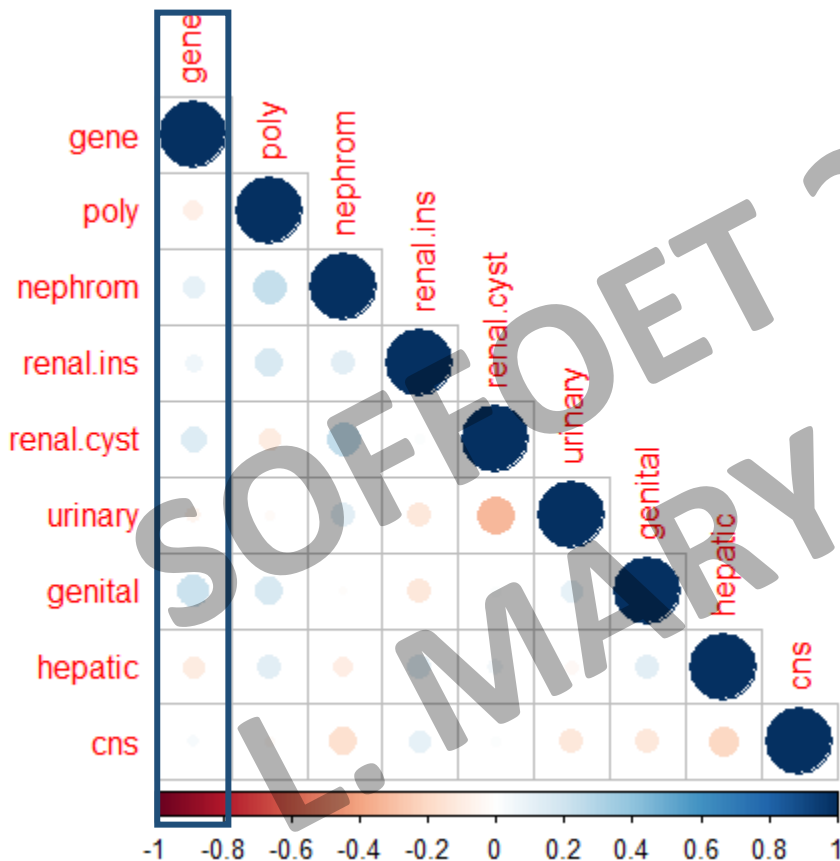
➤ kystes rénaux : 68%

Association polydactylie + anomalies rénales dépistée dans 56% des cas.

Atteinte rénale isolée à l'échographie dans 19% des cas



# Corrélations génotype-phénotype

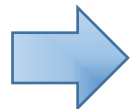
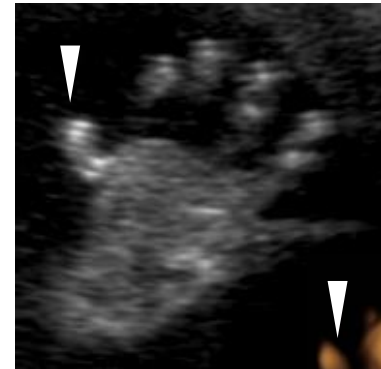


- *BBS12* : anomalies génitales plus fréquentes (khi-deux :  $p=0,03$ )
- Pas d'autre corrélation significative
- Tendances
  - *BBS1* et *BBS10* : atteinte typique
  - *BBS4* : moins de polydactylie, cardiopathies, pas d'atteinte hépatique
  - *BBS12* : moins de polydactylie, hydrométhrocolpos

# Aspects échographiques

- Echographie
  - Gros reins hyperéchogènes (76%) et polydactylie (48%)
    - Littérature (100% et 76%)
- Sensibilité du dépistage de la polydactylie
  - 62% dans notre cohorte
  - Dicke *et al.*, 2015 : sensibilité au dépistage de la polydactylie = 19,1%
- ...et des kystes rénaux
  - 29% dans notre cohorte
  - 77% pour les fœtus BBS rapportés dans la littérature

Fœtus TA14488 et d334,  
avec l'aimable autorisation des Prs GAILLARD et DELEZOIDE



**Ne pas réfuter une suspicion de BBS si anomalies rénales isolées à l'échographie**

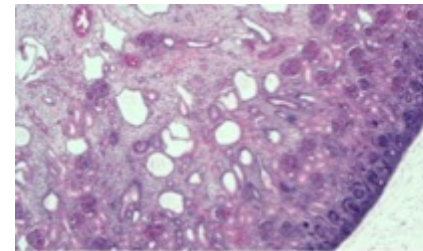
- 19% des cas dans notre cohorte

# Aspect foetopathologique classique

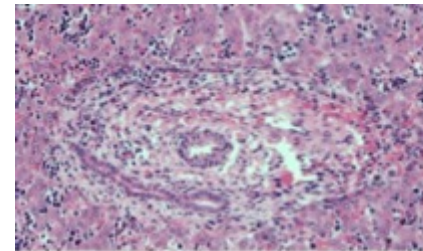
- Association gros reins kystiques + polydactylie dans 83% des cas
  - Atteinte microscopique rénale de sévérité variable (parfois Meckel-like, Putoux *et al.*, 2010)
- Atteintes hépatiques : fibrose portale, retard de maturation de la plaque ductale
- Pas d'autres malformations sévères



BBS  
24GW

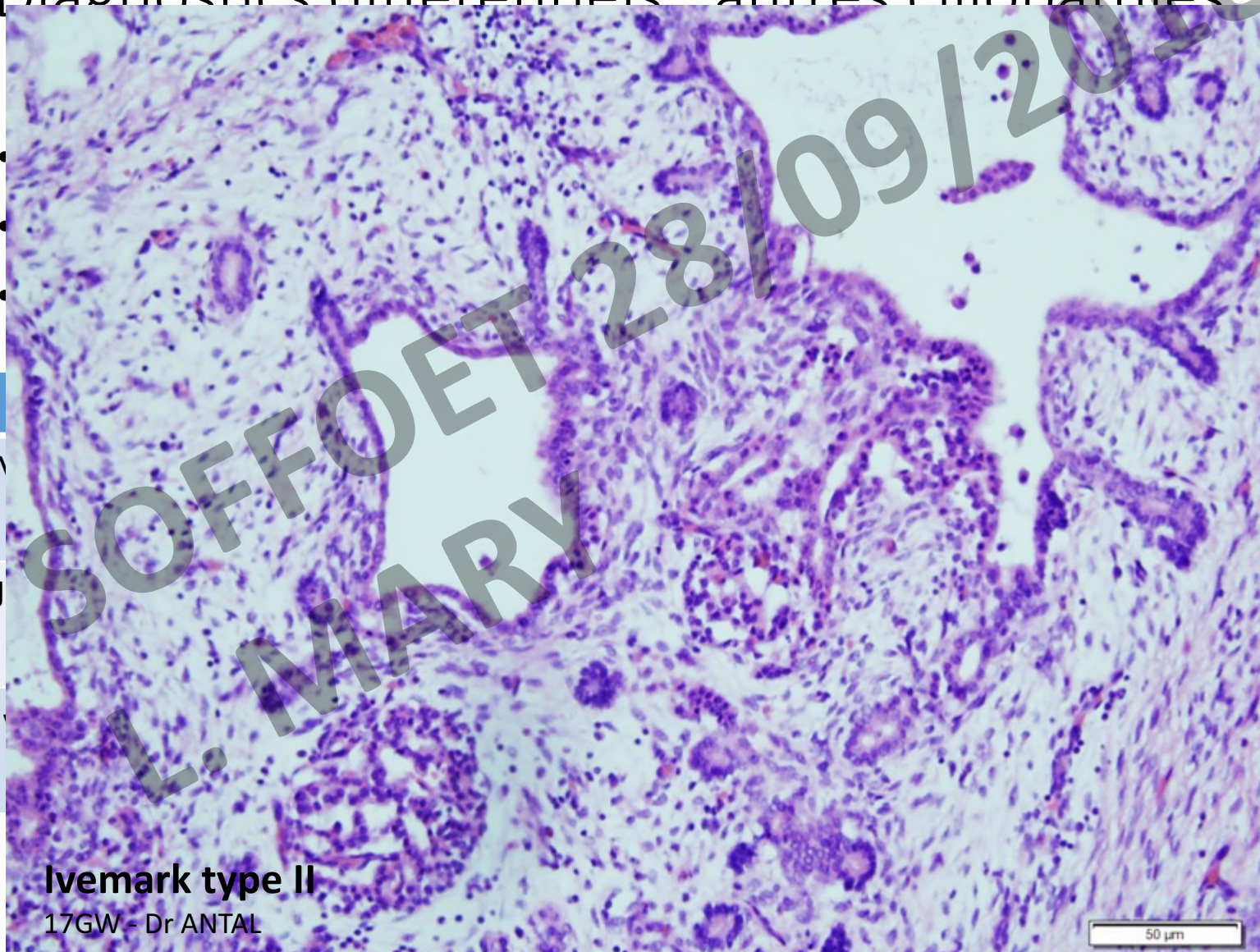


17GW

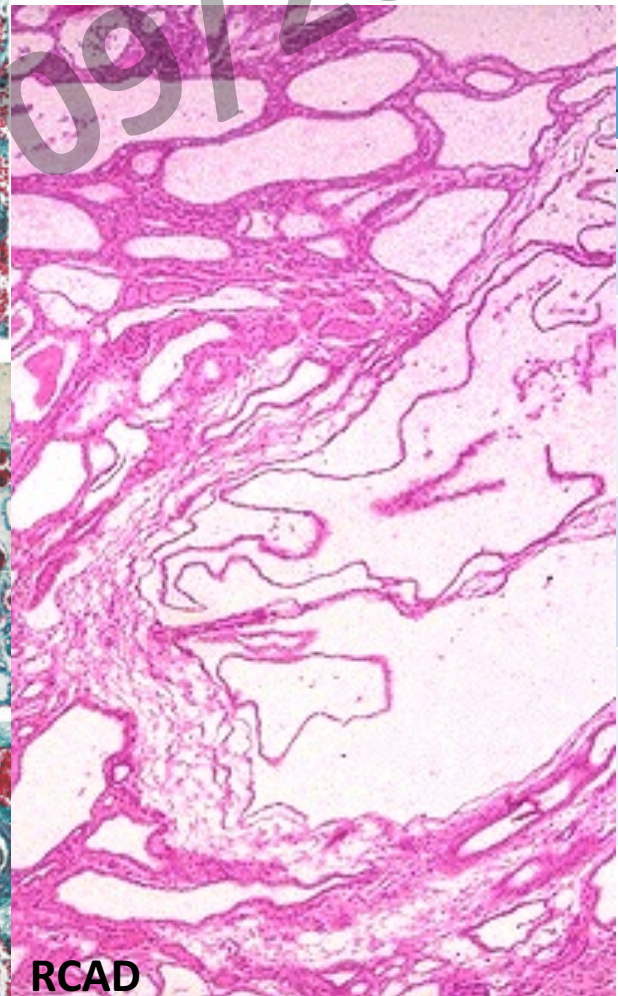
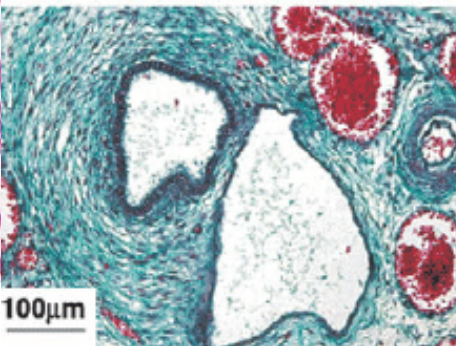
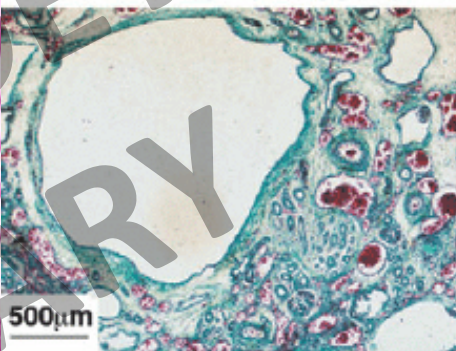
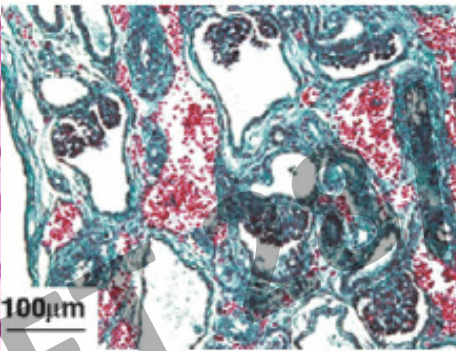
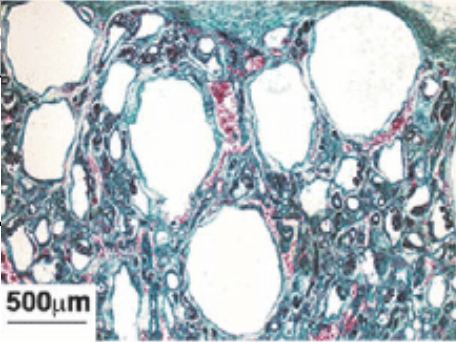


17GW

## Diagnostiques différentiels : autres cilionathies



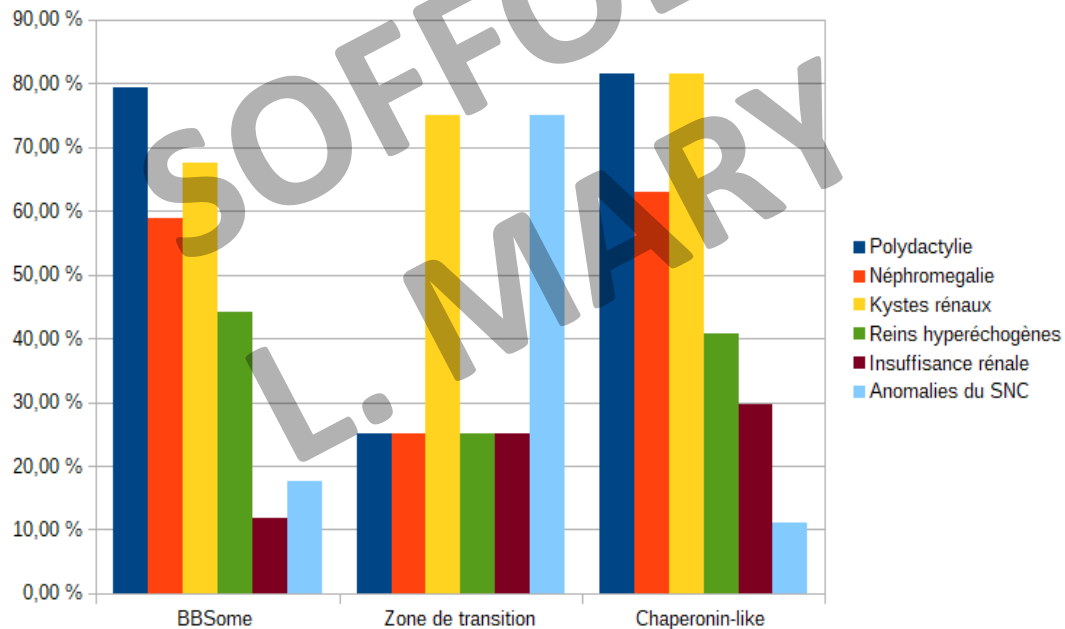
# Diagnostics différentiels des autres pathologies



Haumaitre *et al*, 2006

# Corrélations génotype-phénotype

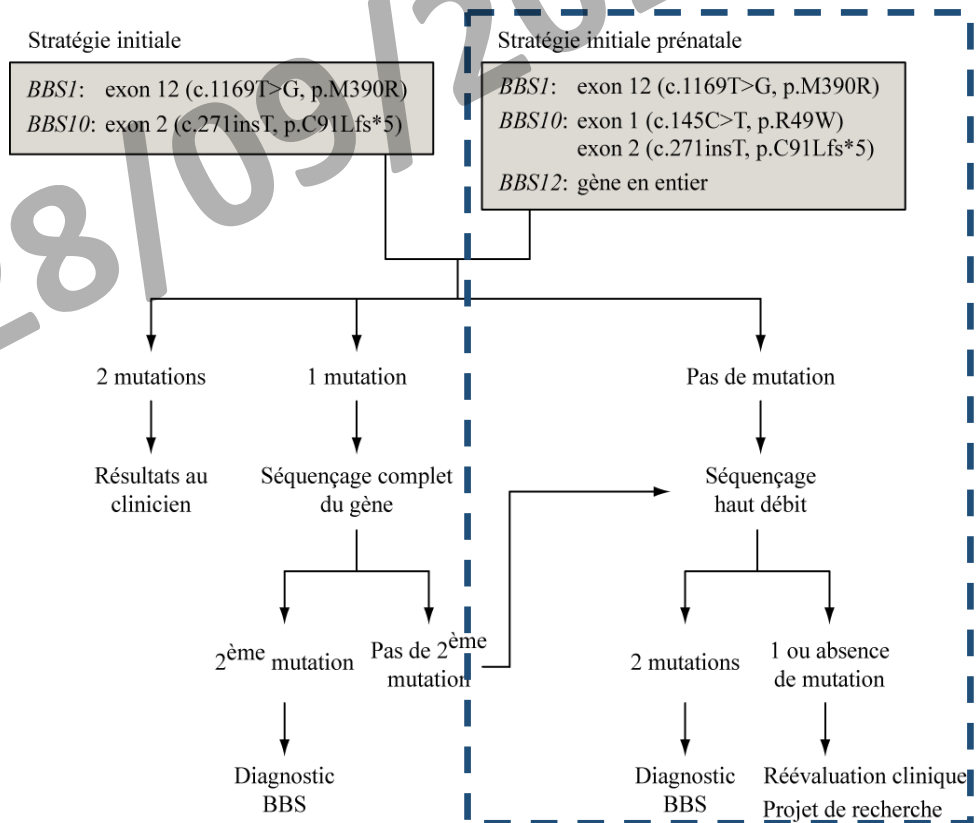
- Pas de corrélation évidente hormis les anomalies génitales associées à *BBS1* et *BBS12*
- Même constat que chez l'adulte (sauf *BBS16* et *BBS17*)
  - Littérature : Deveault *et al.*, 2011; Castro-Sanchez *et al.*, 2015
- Corrélation en fonction de la localisation ciliaire de la protéine ?



- Polydactylie moins fréquente pour les protéines de la zone de transition ( $p=0,03$ )
- Anomalies SNC plus fréquentes pour les protéines de la zone de transition ( $p=0,01$ )

# Stratégie diagnostique

- *BBS1*, *BBS10* et *BBS12* sont les gènes principalement mutés
  - Fréquences superposables aux données post-natales (Khan *et al.*, 2016, Muller *et al.*, 2010)
  - Diffère des données de la littérature: *BBS2*, *BBS4*, *BBS10* plus fréquemment mutés (Karmous-Benailly *et al.*, 2005, Putoux *et al.*, 2010, Lei *et al.*, 2017)
- Validation de la stratégie en place au laboratoire
  - Rendement diagnostique théorique élevé (53,3%)
  - Analyse rapide



# Limites de l'étude

- Recrutement strictement français
- Nombre de fœtus limité
- Questionnaire clinique initialement destiné aux cas pédiatriques / adultes
- Absence d'examen fœto-placentaire complet pour certains fœtus

LES HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
Laboratoire de Diagnostic Génétique, I.F. de Génétique Moléculaire (F341)  
NOUVEL HÔPITAL  
1, place de l'Hôpital (67000) STRASBOURG Cedex  
Tél : 03 88 51 47 77 Fax : 03 88 51 47 76 E-mail : 03 88 51 47 84

Responsable de service : Pr. J. CHÉLLES

Identité du sujet prélevé (nom, prénom, date de naissance, sexe, adresse, téléphone, date, heure)

ETUDE MOLECULAIRE DU SYNDROME DE BARDET BIEDLAEISTRÖM  
Formulaire à faire remplir par le patient ou le patiente à leur prélevement sanguin (APN)

Sujet prélevé :  Homme  Femme

MUTATION :  GALEM  AUTRE

AGE (CONSULTATION) :  
 OUI, dans votre laboratoire  
 NON, famille de référence  
 OUI, dans un autre laboratoire (quel ?)  
 NON

Origine géographique : Ville \_\_\_\_\_ Pays \_\_\_\_\_  
 Consanguinité :  OUI (préciser en quel ?)  NON

ANTENATAL  
 Polyhydramnios :  OUI  NON Hydramnios léger :  OUI  NON  
 Hypohydramnios sévère :  OUI  NON Cardépalpe :  OUI  NON  
 Sexe inconnu :  OUI  NON Autre : \_\_\_\_\_

ANOMALIES OPHTHALMOLOGIQUES  
 Atrophia pigmentaire :  OUI  NON Strabisme :  OUI  NON  
 Atrophia maculaire :  OUI  NON Phénycolobes :  OUI  NON  
 ERG :  OUI  NON Autre : \_\_\_\_\_  
 Si oui, résultat : \_\_\_\_\_ Age de la femme de l'ovule mûrifié : \_\_\_\_\_

ALLÉLLES SÉQUENCÉES DE JENI  
 Géniteur :  OUI  NON Sexe : \_\_\_\_\_ i. OUI, Telle : \_\_\_\_\_ i. OUI  
 Index de Masse Corporelle : \_\_\_\_\_ Résect de l'ovaire :  OUI  NON  
 Age de début : \_\_\_\_\_ Autre maladie :  OUI  NON  
 Sida / VIH :  OUI  NON

ANOMALIES DES EXTREMITÉS  
 Polydactylie :  OUI  NON Brachydactylie :  OUI  NON  
 Mains :  OUI  NON Pieds :  OUI  NON Syndactylie :  OUI  NON  
 Pénis :  OUI  NON Périnée :  OUI  NON Autre : \_\_\_\_\_



- Validation de la clinique anténatale « classique »
  - **Polydactylie et gros reins hyperéchogènes**
  - Kystes rénaux médullaires ou cortico-médullaires développés aux dépens des segments distaux du néphron et des tubes collecteurs
  - Fibrose portale / retard de maturation biliaire parfois
  - Pas d'anomalie sévère du SNC
  - Signes mineurs non préalablement décrits peuvent aider au diagnostic
    - Ex : hydramnios, macrosomie...
- Dans 16% des cas : **tableau atypique ou incomplet**
- Même distribution des gènes en cause entre les fœtus et les nés vivants
  - Pas de mutation responsable de phénotype plus sévère
- **Pas de corrélation génotype-phénotype**

# Remerciements

- Pr H. Dollfus
- Pr R. Favre
- Dr MC. Antal
- Dr J. Muller
- Dr E. Schaefer
- Collaborateurs de la SOFFCET  
Pr T. Attié

**SoFFcœt**  
Société Française de Fœtopathologie

Laboratoire de Génétique Médicale (U1112)



Laboratoire de Diagnostic Génétique (UF1421)



Merci de votre attention