

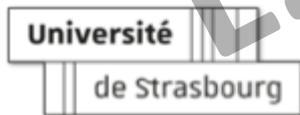
Le syndrome de Bardet-Biedl : définition de la présentation anténatale

Etude rétrospective de 45 cas

Laura MARY

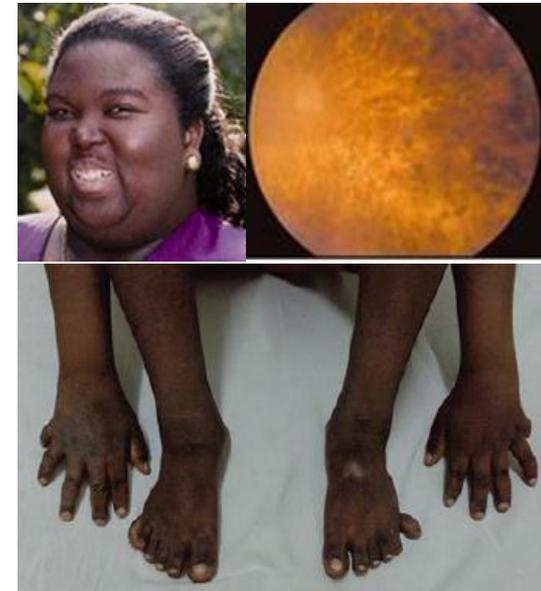
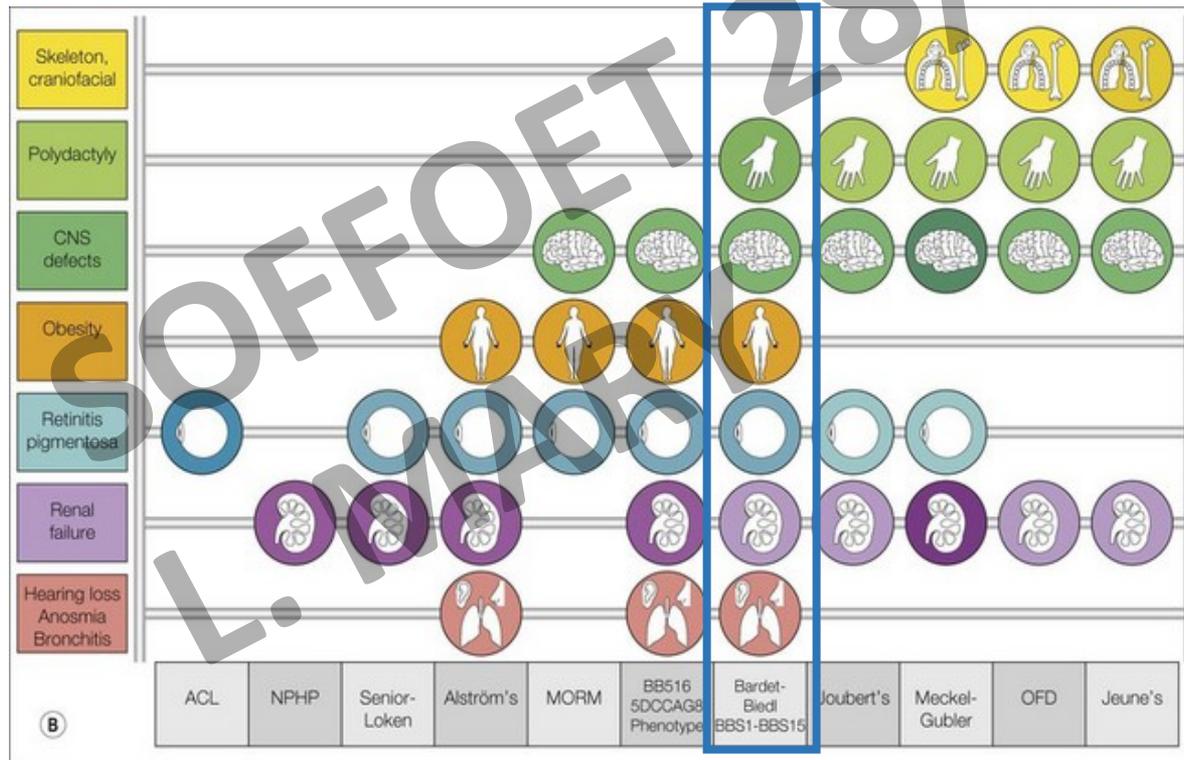
Journée Best-Of de la SOFFOET

28 septembre 2018



Le syndrome de Bardet-Biedl

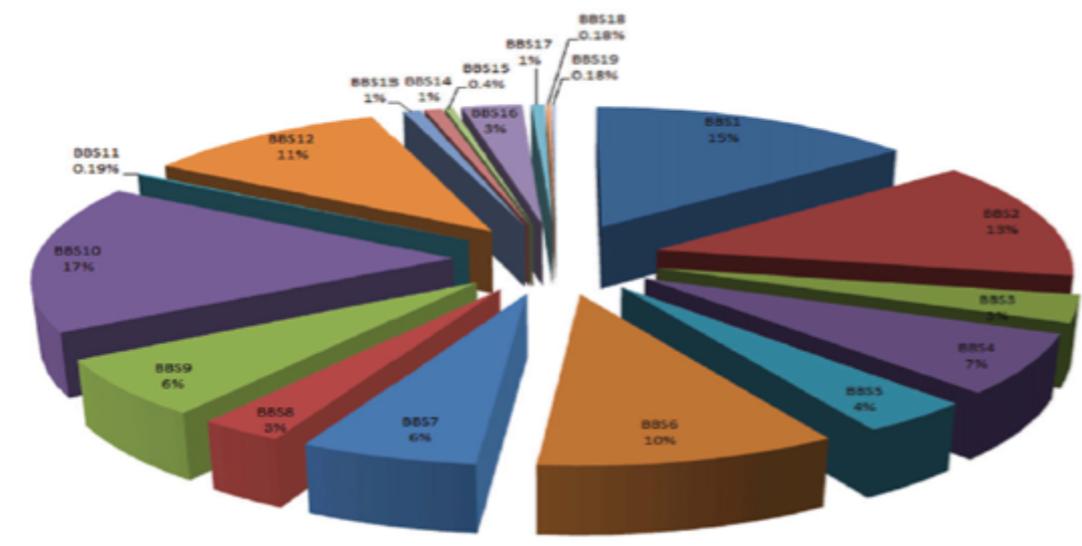
- Prévalence : 1/150.000
- Transmission autosomique récessive, 22 gènes connus
- Ciliopathie : pathologie du cil primaire



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

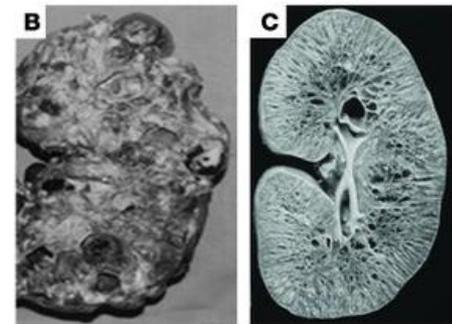
Le syndrome de Bardet-Biedl

- 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 : hydroméetrocolpos, 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



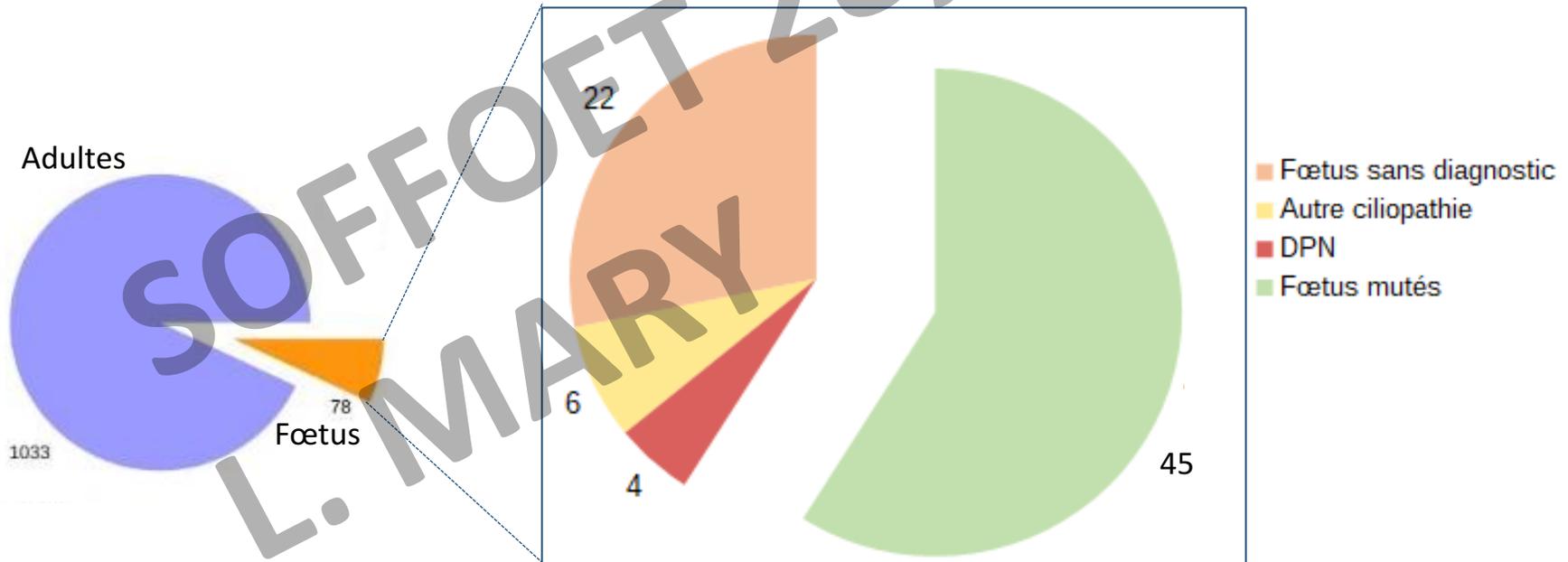
Tenorio *et al.*, 2014

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

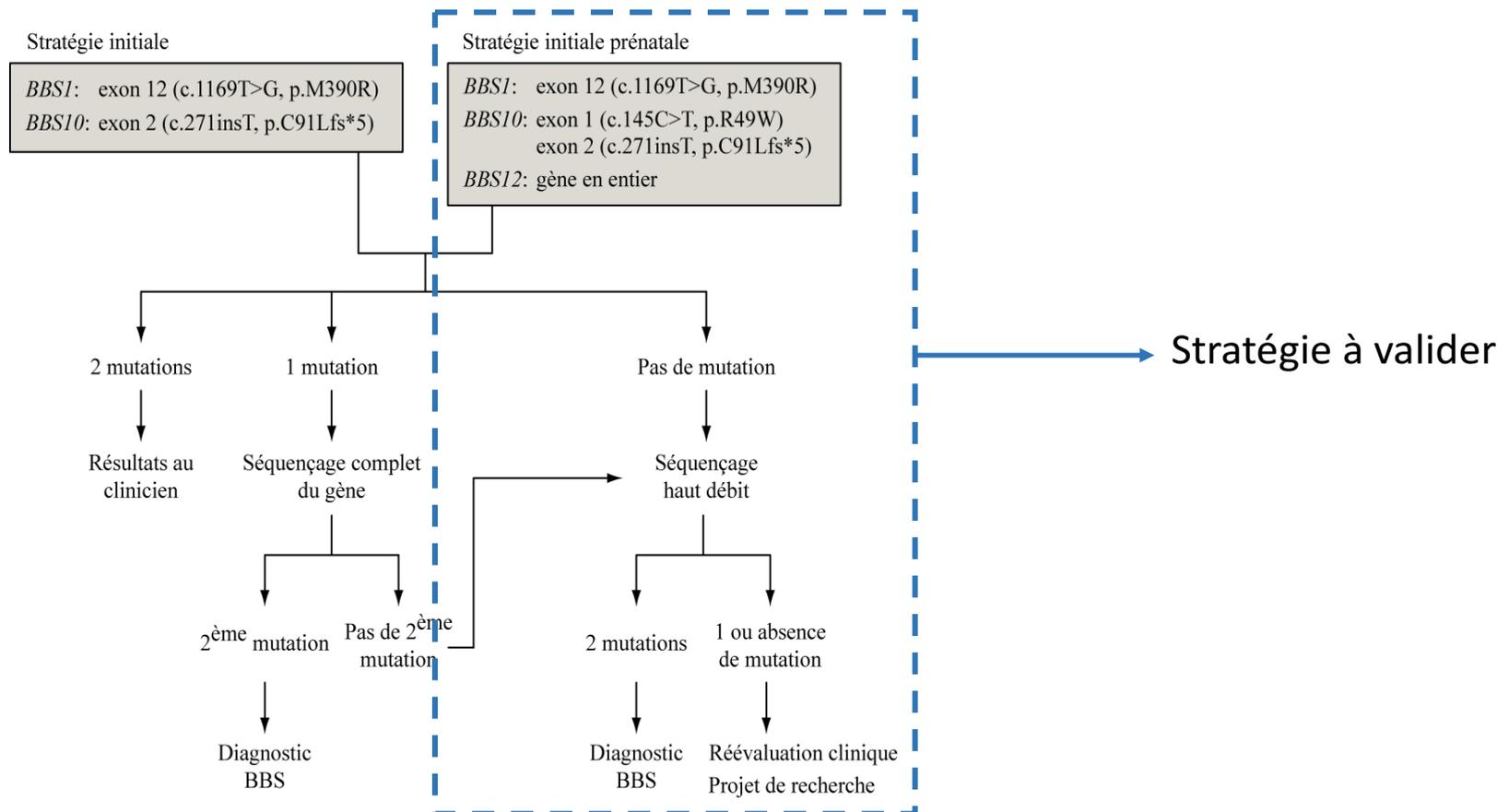
Description de la cohorte

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



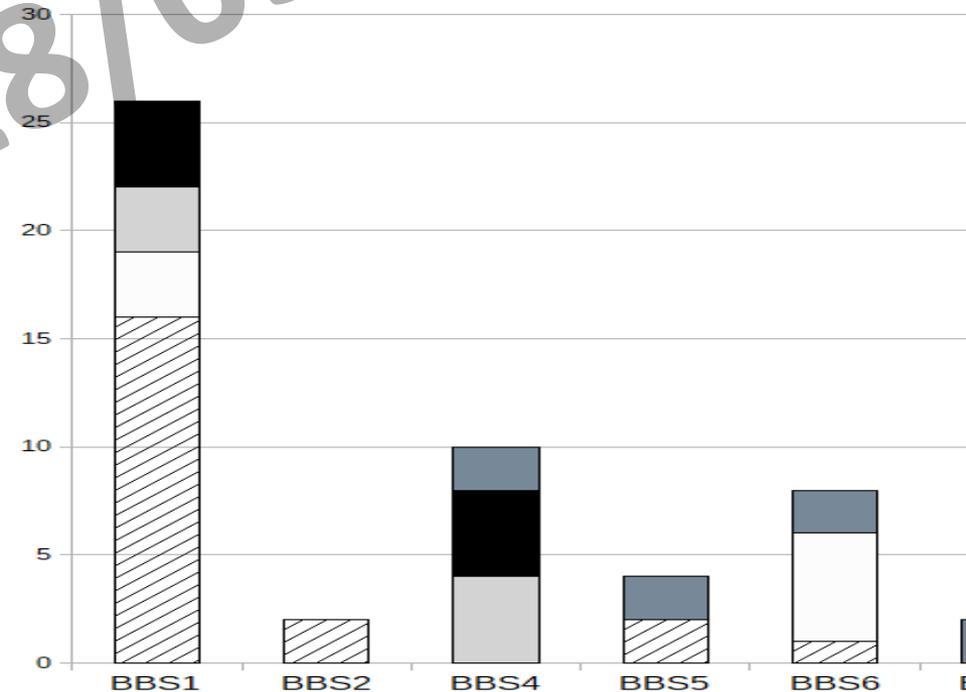
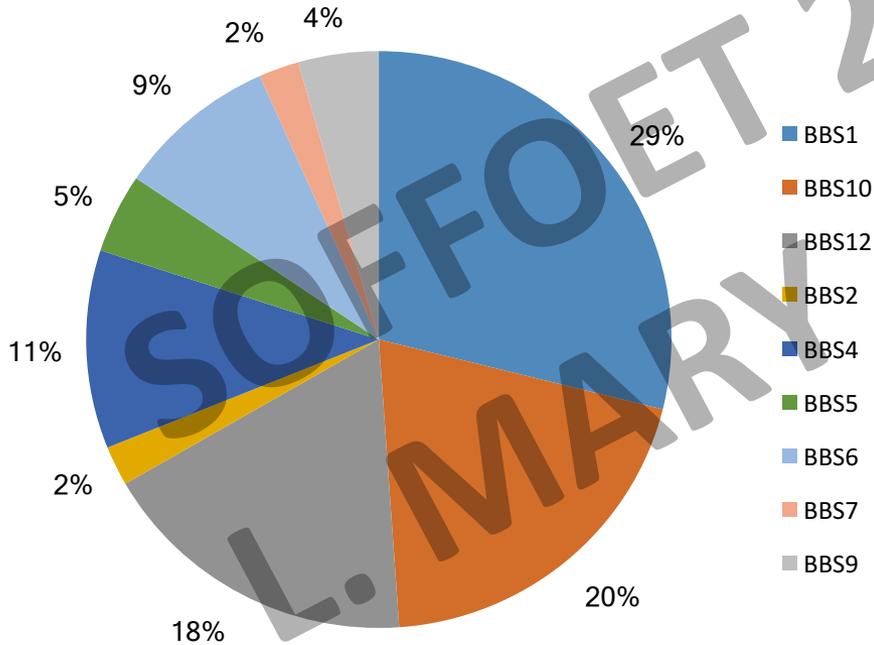
- > Échographie anténatale : 34 fœtus
- > Autopsie : 35 fœtus
- > Les deux : 25 fœtus

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

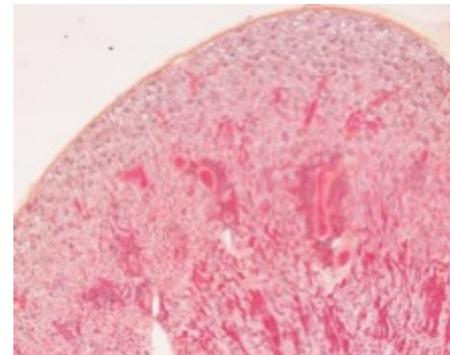
Échographie anténatale : 34 foetus,
Autopsie : 35 foetus,
Les deux : 25 foetus

Cas particuliers

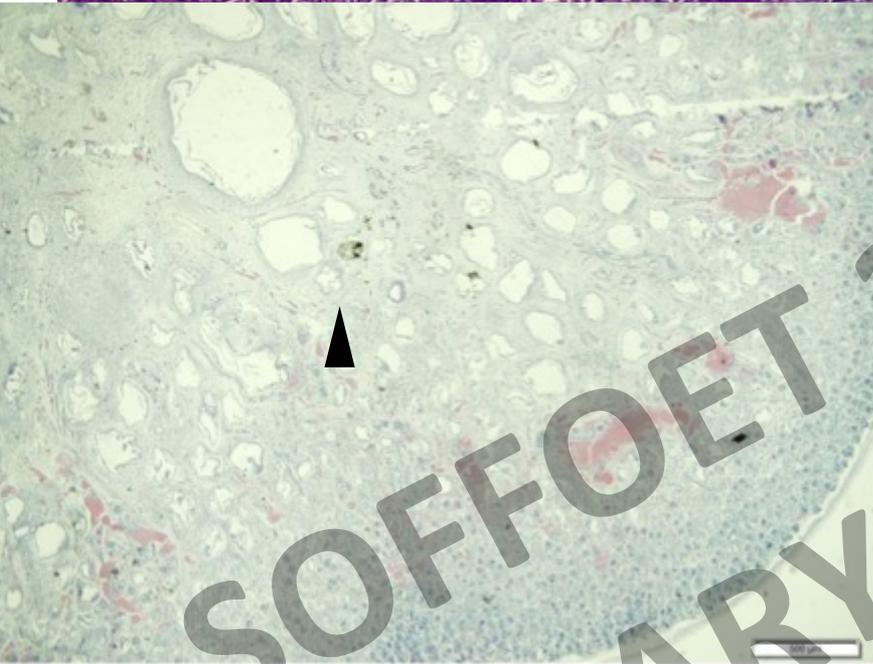
- 16% des cas : manque un signe majeur

~~Polydactylie + atteinte rénale kystique~~

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



Histologie rénale



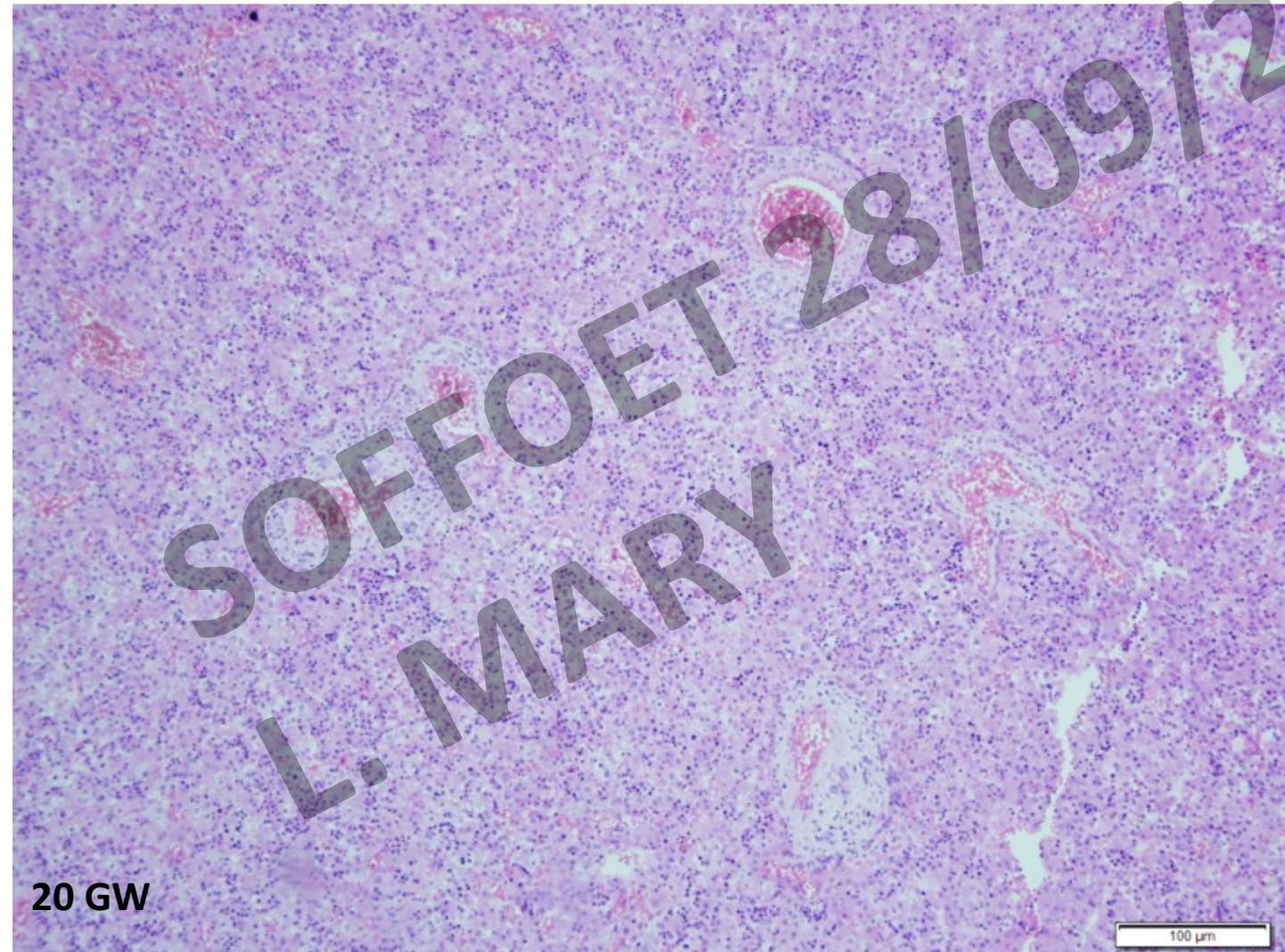
Sévérité variable

- > 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

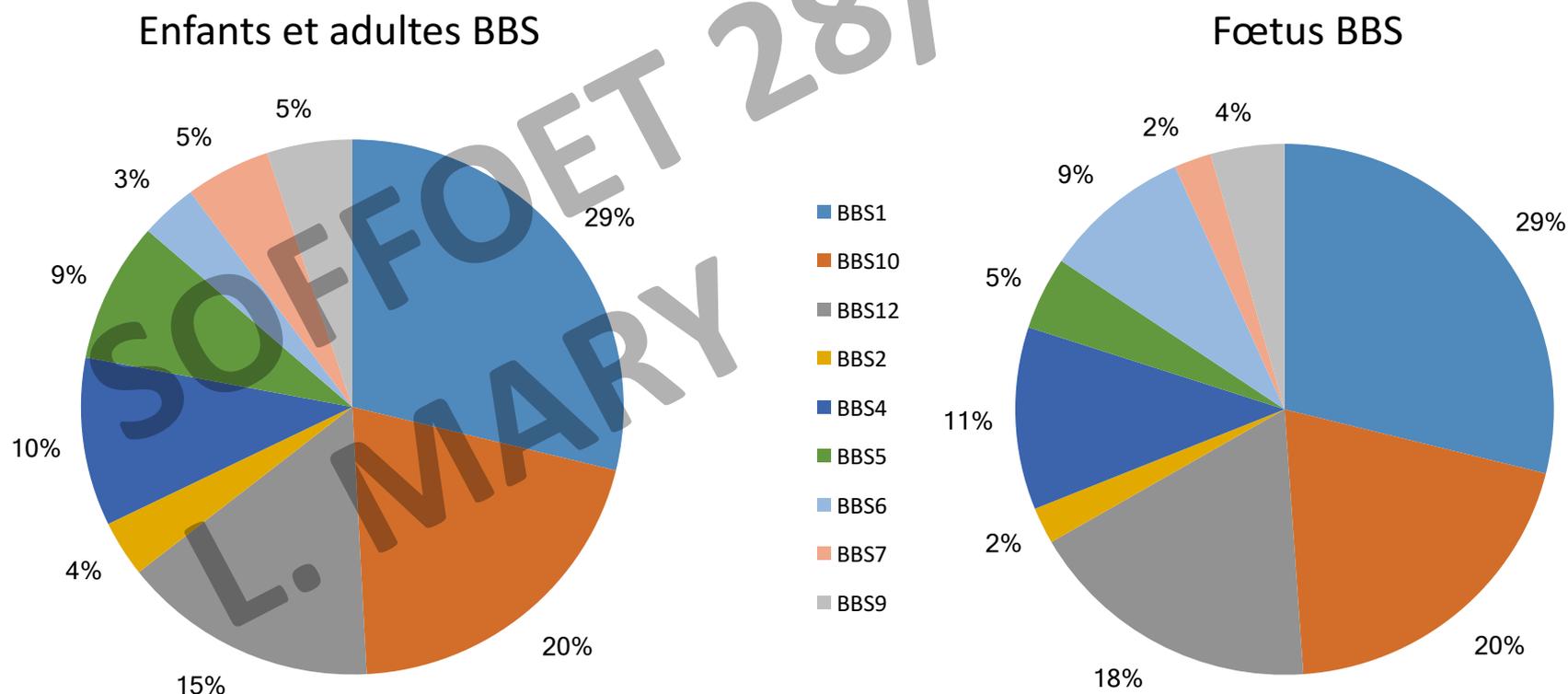


Le plus souvent normale pour le terme

Fibrose portale, retard de maturation de la plaque ductale

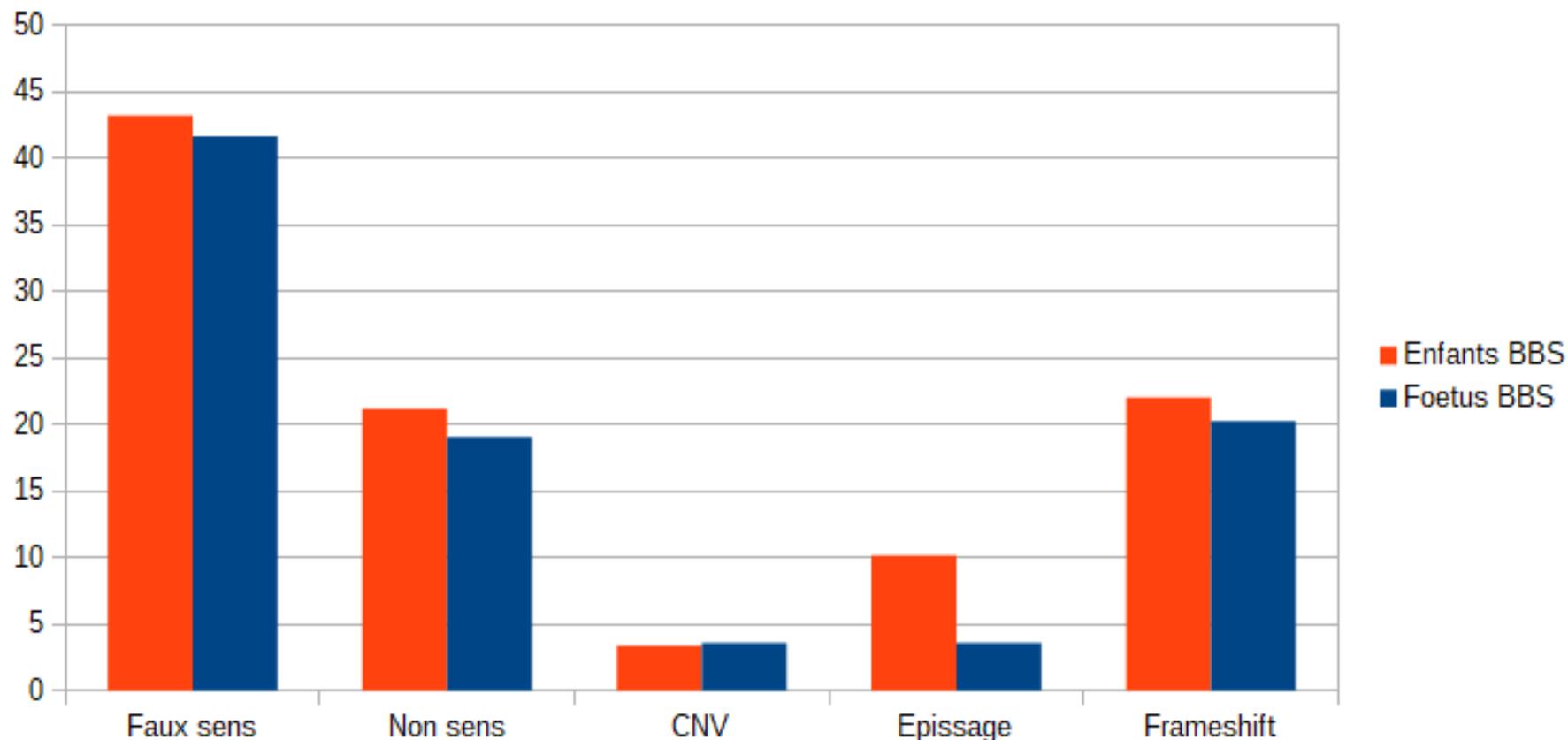
Comparaison des résultats moléculaires avec la cohorte de patients BBS nés vivants

- Parmi les patients BBS : 59 ont des données anténatales



Pas de différence significative,
Fisher = 0,94

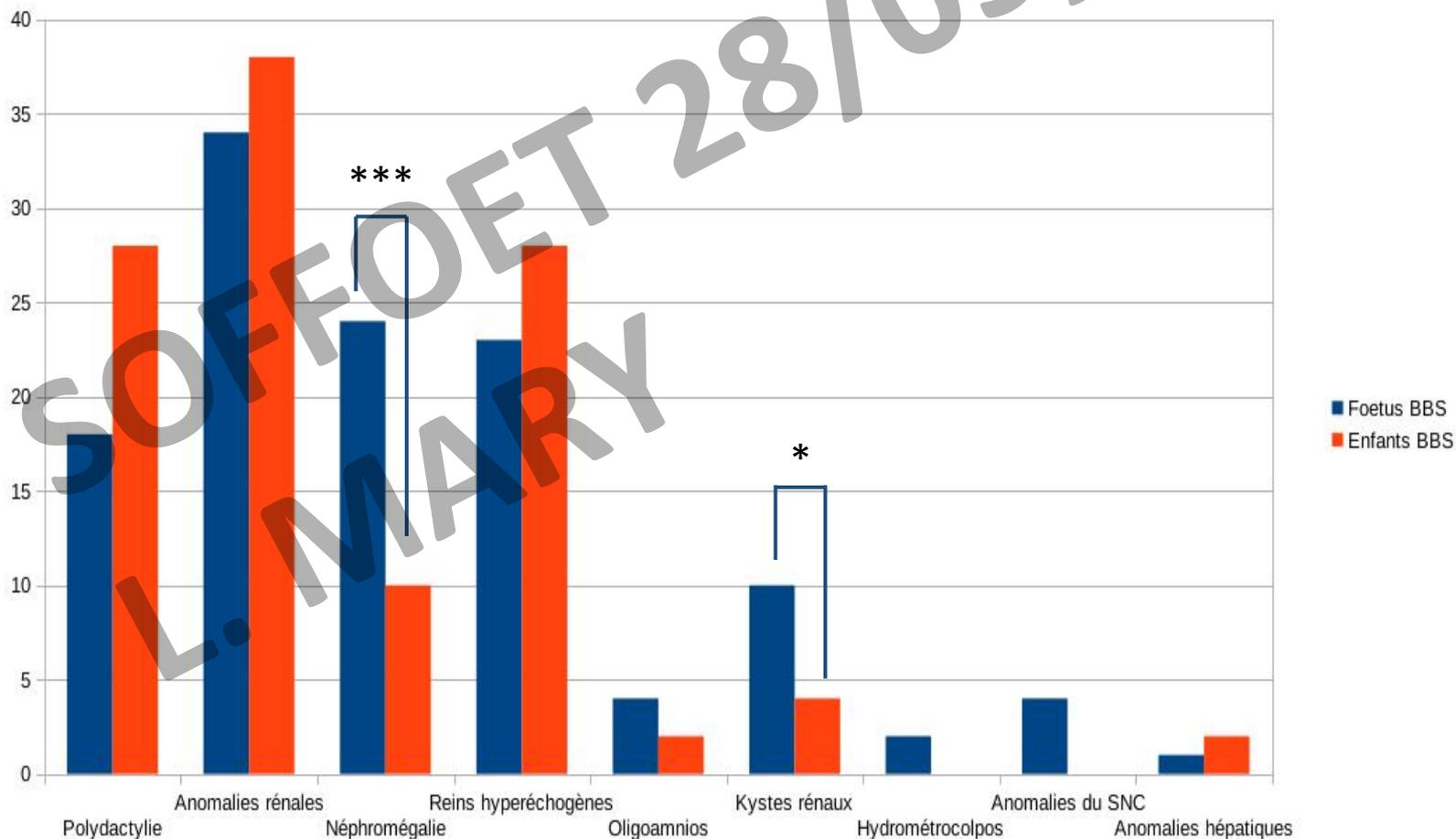
Comparaison des résultats moléculaires avec la cohorte de patients BBS nés vivants



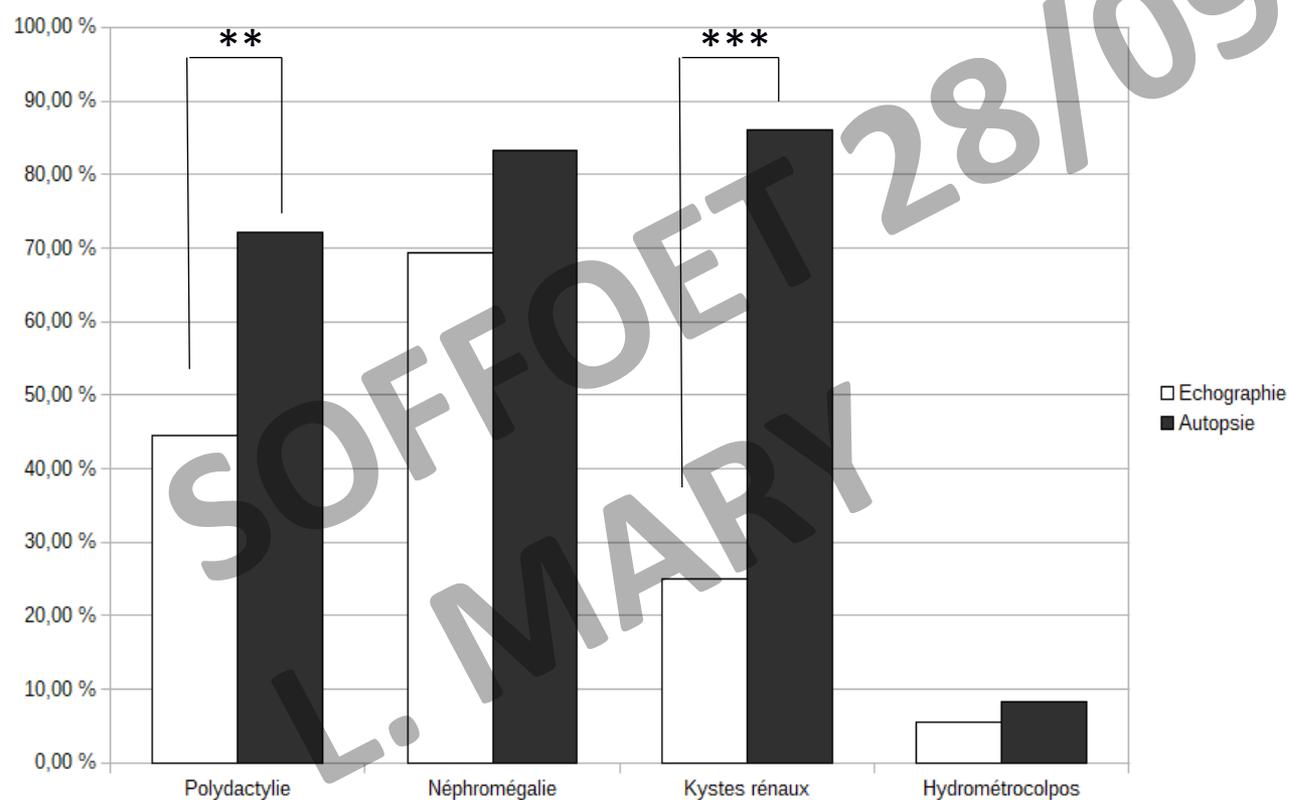
Pas de différence significative,
Khi-deux = 0,32

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

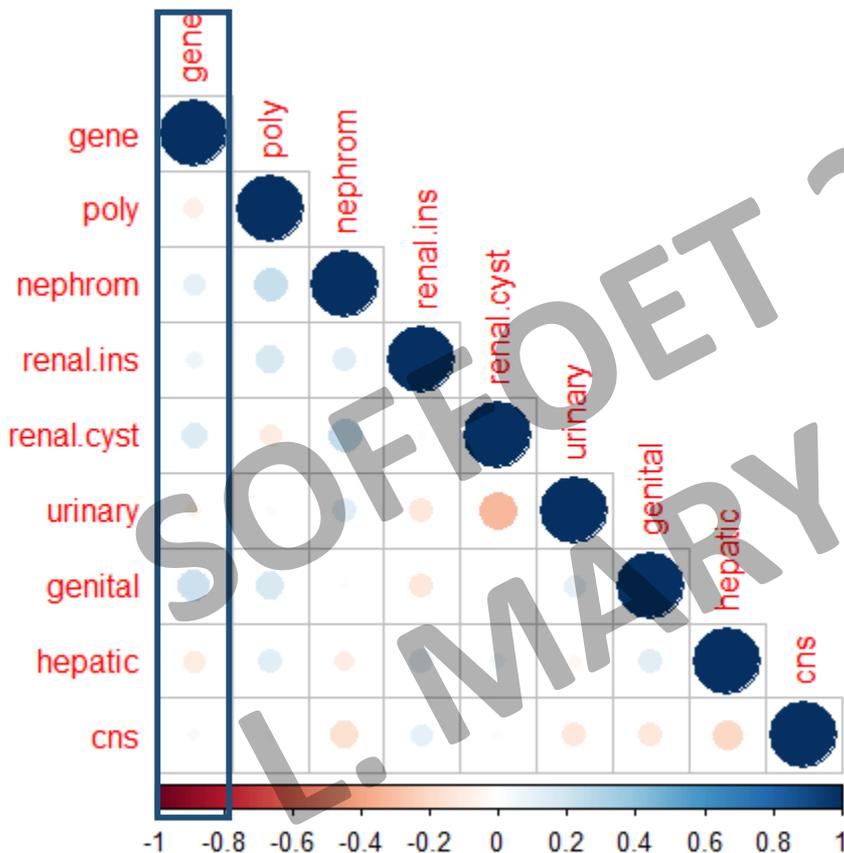
- néphromégalie : 83%
- hydroméetrocolpos : 67%
- polydactylie : 62%

➤ 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

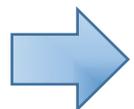
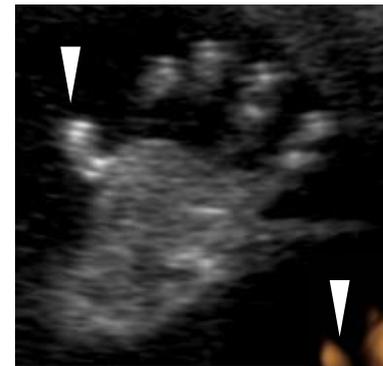


- *BBS12* : anomalies génitales plus fréquentes (khi-deux : $p=0,03$)
- Pas d'autre corrélation significative
- Tendances
 - *BBS1* et *BBS10* : atteinte typique
 - *BBS4* : moins de polydactylie, cardiopathies, pas d'atteinte hépatique
 - *BBS12* : moins de polydactylie, hydrométhrocolpos

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

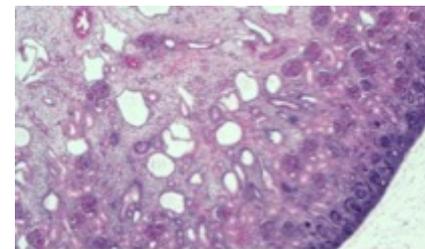
- 19% des cas dans notre cohorte

Aspect foetopathologique classique

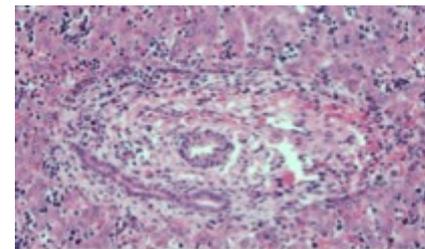
- Association gros reins kystiques + polydactylie dans 83% des cas
 - Atteinte microscopique rénale de sévérité variable (parfois Meckel-like, Putoux *et al.*, 2010)
- Atteintes hépatiques : fibrose portale, retard de maturation de la plaque ductale
- Pas d'autres malformations sévères



BBS
24GW

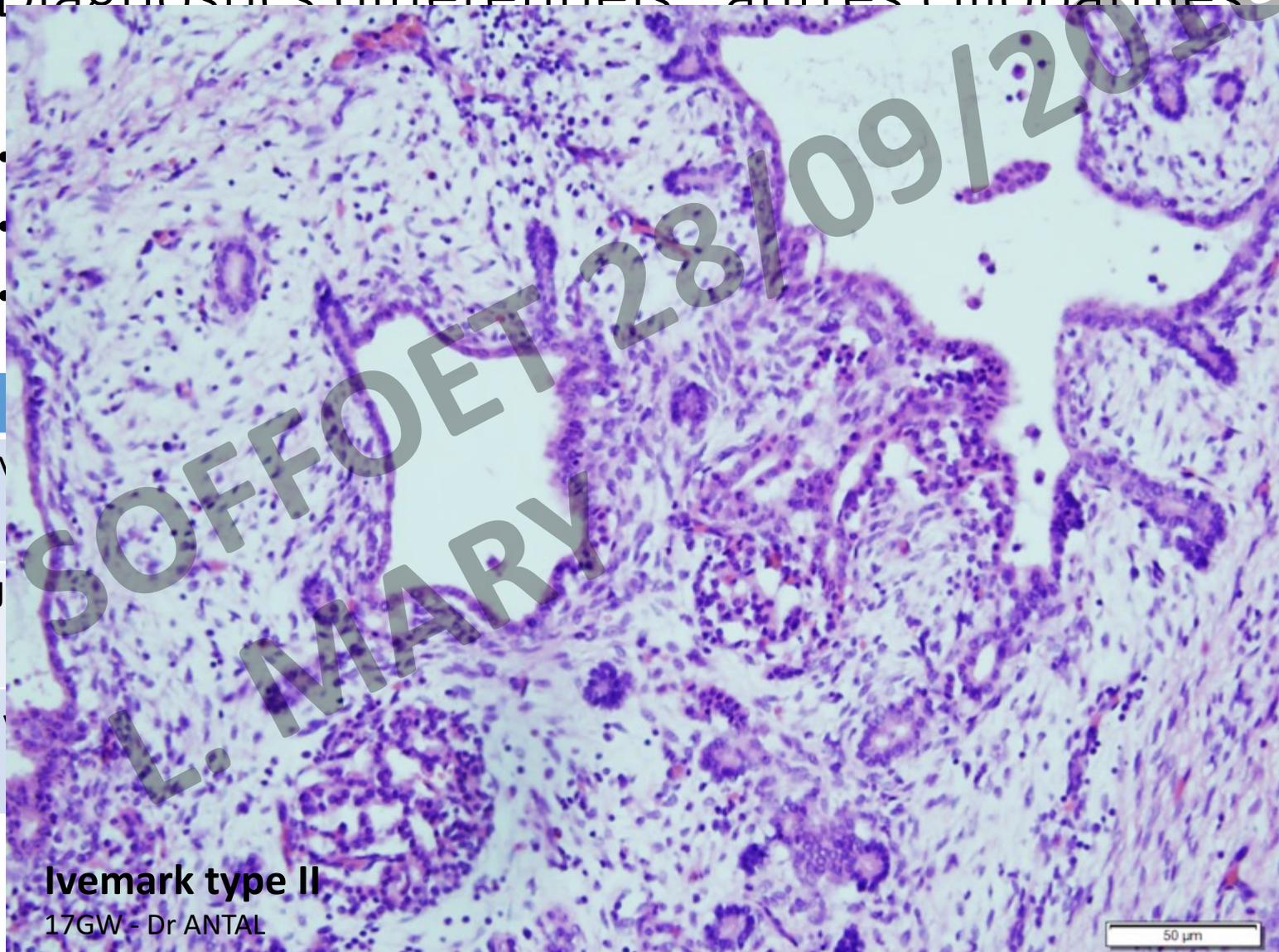


17GW



17GW

Diagnostiques différentiels : autres cilionathies

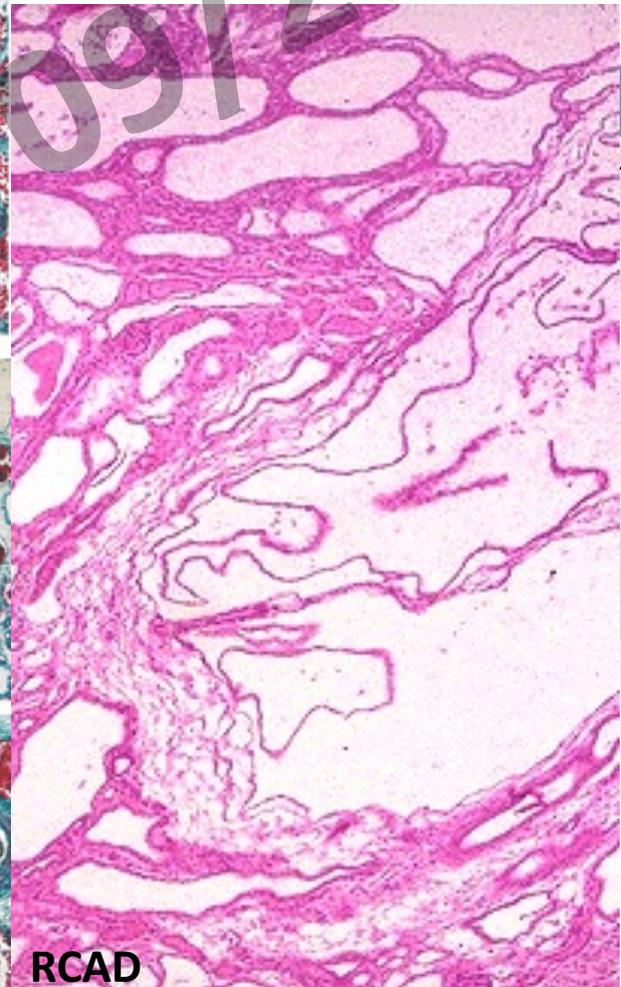
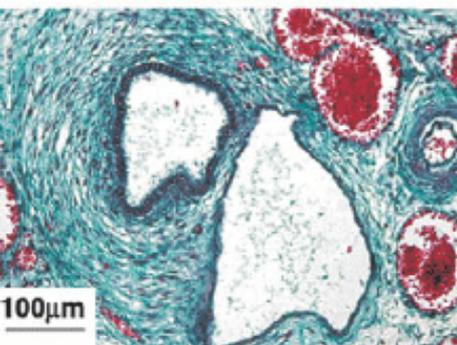
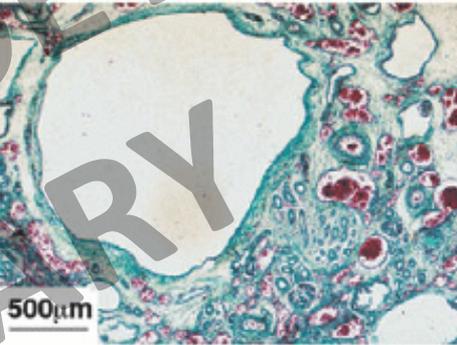
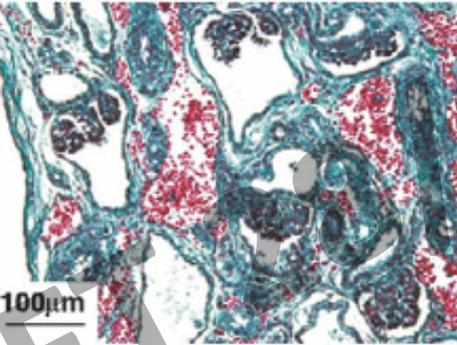
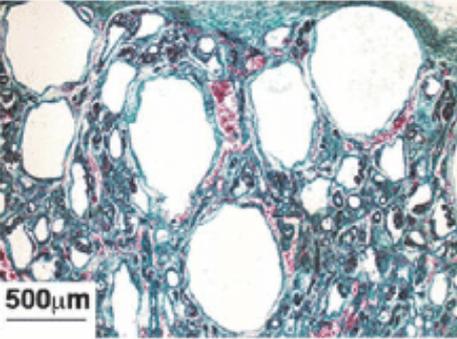


Ivemark type II

17GW - Dr ANTAL

50 μm

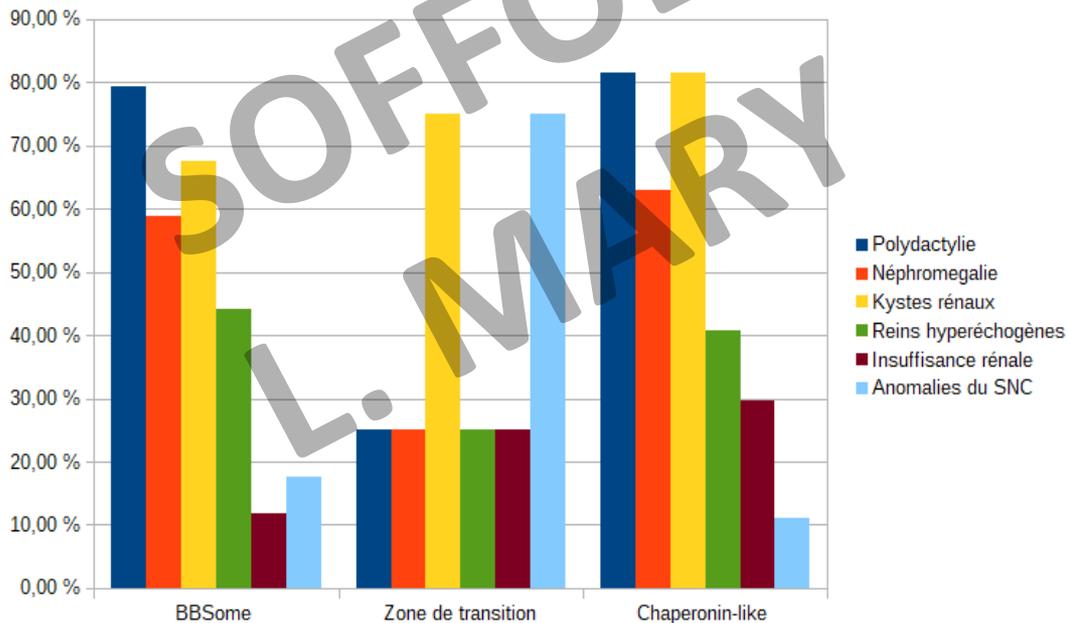
Diagnostics différentiels des autres pathologies



Haumaitre *et al*, 2006

Corrélations génotype-phénotype

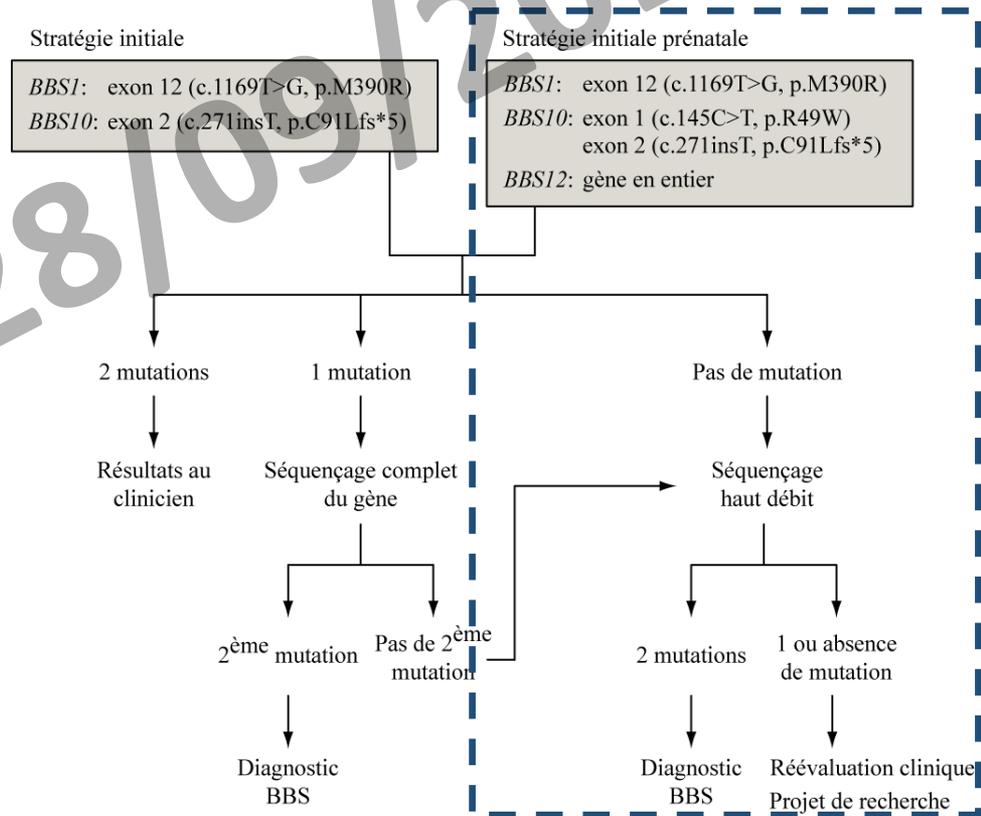
- Pas de corrélation évidente hormis les anomalies génitales associées à *BBS1* et *BBS12*
- Même constat que chez l'adulte (sauf *BBS16* et *BBS17*)
 - Littérature : Deveault *et al.*, 2011; Castro-Sanchez *et al.*, 2015
- Corrélation en fonction de la localisation ciliaire de la protéine ?



- 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 CLINIQUE
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. CHÉREL

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

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 : GALEN AUTRE

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

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

ANTENATAL
 Polyhydramnios : OUI NON Hydramnios sévères : 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 Phéochroite : OUI NON
 ERG : OUI NON Autre : _____
 Si oui, résultat : _____ Age de la femme de l'année (année) : _____

ALLIÉS (Mère, Père, Grand-père, Grand-mère)
 Cheveux : OUI NON Peau : _____, OUI, Taille : _____, OUI
 Index de Masse Corporelle : _____, OUI, NON
 Age de début : _____, OUI, NON
 Sexe de l'Allié : _____, 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

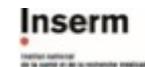
- Pr H. Dollfus
- Pr R. Favre
- Dr MC. Antal
- Dr J. Muller
- Dr E. Schaefer
- Collaborateurs de la SOFFCET
Pr T. Attié

**SoFFcœt**
Société Française de Fœtopathologie

Laboratoire de Génétique Médicale (U1112)



Laboratoire de Diagnostic Génétique (UF1421)



Merci de votre attention