

Maladies Métaboliques : Fréquence Signes d'Appel Anténataux

Dr J Massardier
CPDPN Hôpital Femme Mère Enfant
Lyon Bron

jerome.massardier@chu-lyon.fr

CPDPN HFME



LYON



Généralités

- Concept de « maladies métaboliques » vague pour les échographistes...
- Réduction fréquente aux maladies de surcharge.
- **Circonstances de découverte**
 - Prélèvement foetal pour antécédents familiaux !
 - Echographie avec antécédents et/ou consanguinité
 - Signes échographiques en dépistage ?
- **Signes peu spécifiques** => associations de signes !
- Les signes sont parfois maternels !
- L'anomalie métabolique est parfois maternelle !



Présentations anténatales

Des signes très généraux

- Anasarque
- Anomalies Cérébrales
- Anomalies Osseuses
- Anomalies
- RCIU

Des signes « pathognomoniques »

- Signes hyper échogène
- « du tronc cérébral
- Anomalies surrénaliennes

Mais le plus souvent :
✓ Une gravité supposée !
✓ La conclusion diagnostic en post natal ou en post IMG !

Un contexte

- Consanguinité
- Récidive
- Antécédents familiaux

Des signes

- Anomalie des OGE
- Polydactylie
- Epiphyses ponctuées



« Incidence » des Maladies Métaboliques

- Plus de 700 « maladies métaboliques »
- Expressivités variables anté et post natales

	Incidence /100 000 Naissances	REMERA (2006-2016) / 100 000 Naissances
Surcharge Lysosomale		
MPS VII	< 0,1	
Surcharge Acide Sialique Libre	< 0,1	
Wolman	0,1-0,9	
Peroxisomes (Zellweger)	2	0,7
Synthèse du Cholesterol (SLO)	2-5	0,9
CDG	1-2	0,1



Anasarque

Epanchement sur au moins 2 localisations

- Ascite
- Epanchement Pleural
- Epanchement Péricardique
- Epanchement sous cutané (préfrontal)
- Hydramnios
- Placentomégalie

Ascite prédominante pour anomalie métabolique ?

En fait pas sémiologie spécifique...

Chercher les signes associés !

Archives de Pédiatrie 2012; 18: 959-969

Maladies héréditaires du métabolisme :
signes anténatals et diagnostic biologique

A. Brassier^a, C. Ottolenghi^{ab}, N. Boddaert^c, P. Sonigo^c, T. Attié-Bitach^d,
A.-E. Millischer-Bellaïche^c, G. Baujat^{de}, V. Cormier-Daire^{de},
V. Valayannopoulos^a, N. Seta^f, M. Pfraud^g, B. Chadeaux-Vekemans^{ab},
C. Vianey-Saban^g, R. Froissart^g, P. de Lonlay^{h*}

Liste des maladies métaboliques pouvant se manifester in utero
par une anasarque ou une ascite.

Maladies lysosomales

Mucopolysaccharidose type VII
Mucopolysaccharidose type IVA
Surcharge en acide sialique libre
Galactosialidose
Sialidose de type 2
Maladie de Gaucher
Gangliosidose à GM1
Mucopolysaccharidose de type II
Niemann-Pick type C
Maladie de Farber
Maladie de Wolman

CDG syndromes (anomalies de glycosylation des glycoprotéines)

Syndrome de Smith-Lemli-Opitz

Déficit en transaldolase

Autres comme le syndrome de Pearson



Anasarque : Orientations Diagnostiques

Anémies Fœtales ?

- Allo-immunes
- Virales
- Par effet Shunt
- STT

Compressions ?

- Chylothorax compressif
- Tumeur Foetale

Insuffisance Cardiaque Fœtale ?

Causes Métaboliques !

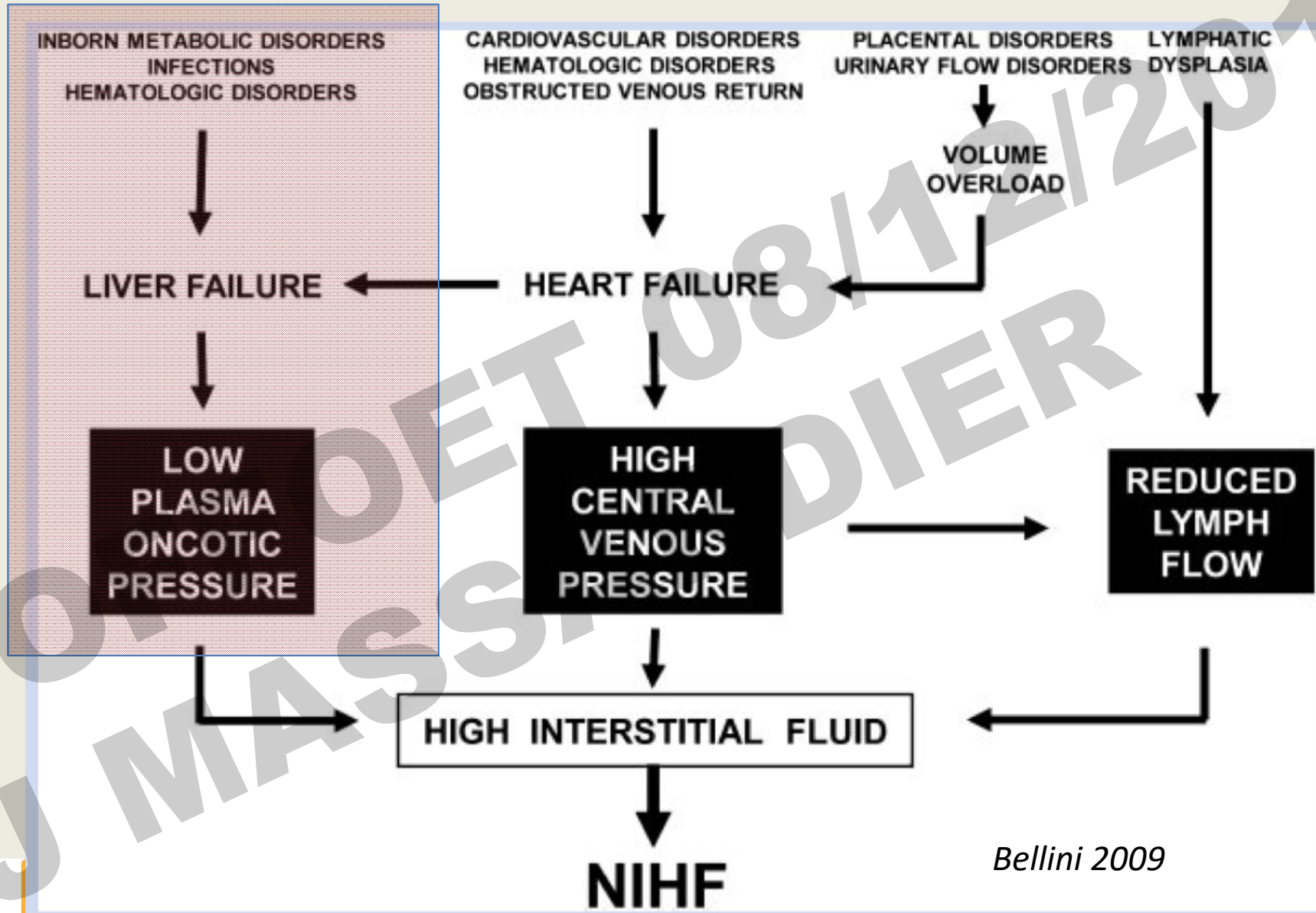
Mais attention aux pathologies mitochondriales...

Sd de Pearson : Anémie fœtale

Mutation du gène TAZ : cardiomyopathies



Mécanismes de l'anasarque



Bellini 2009



Anasarques

Etiologies

Causes non Immunes

Etiologie reconnue :

- Anténatal 60%
Santo 2011
- Post Natal 85 %
Bellini 2009

Etiologies of nonimmune hydrops fetalis^{6,11,12,14,75}

Cause	Cases	Mechanism
Cardiovascular	17-35%	Increased central venous pressure
Chromosomal	7-16%	Cardiac anomalies, lymphatic dysplasia, abnormal myelopoiesis
Hematologic	4-12%	Anemia, high output cardiac failure; hypoxia (alpha thalassemia)
Infectious	5-7%	Anemia, anoxia, endothelial cell damage, and increased capillary permeability
Thoracic	6%	Vena caval obstruction or increased intrathoracic pressure with impaired venous return
Twin-twin transfusion	3-10%	Hypervolemia and increased central venous pressure
Urinary tract abnormalities	2-3%	Urinary ascites; nephrotic syndrome with hypoproteinemia
Gastrointestinal	0.5-4%	Obstruction of venous return; gastrointestinal obstruction and infarction with protein loss and decreased colloid osmotic pressure
Lymphatic dysplasia	5-6%	Impaired venous return
Tumors, including chorioangiomas	2-3%	Anemia, high output cardiac failure, hypoproteinemia
Skeletal dysplasias	3-4%	Hepatomegaly, hypoproteinemia, impaired venous return
Syndromic	3-4%	Various
Inborn errors of metabolism	1-2%	Visceromegaly and obstruction of venous return, decreased erythropoiesis and anemia, and/or hypoproteinemia
Miscellaneous	3-15%	
Unknown	15-25%	

SMFM. Nonimmune hydrops fetalis. Am J Obstet Gynecol 2015.



Surcharge Lysosomale et Anasarque

Most commonly diagnosed LSD in cases of NIH

LSD	Enzyme defect	Number of cases, %
Mucopolysaccharidosis type VII	Beta-glucuronidase	7 (20.0)
Gaucher's disease	Glucocerebrosidase	6 (17.1)
GM1-gangliosidosis	Beta-galactosidase	5 (14.3)
Sialidosis	Sialidase	4 (11.4)
Mucopolysaccharidosis type not specified	Not applicable	4 (11.4)
Niemann-Pick disease type C	NPC1, NPC2	3 (8.5)
Galactosialidosis	Protective protein	2 (5.7)
Infantile sialic acid storage disease	Transport protein	1 (2.9)
Niemann-Pick A disease	Sphingomyelinase	1 (2.9)
Mucopolysaccharidosis type Iva	Chondroitinase-6-sulfatase	1 (2.9)
Mucopolipidosis II	Ac-glucosaminyl phosphotransferase	1 (2.9)
Mucopolysaccharidosis I	A-iduronidase	0 (0)
Infantile sialic acid storage disease	Transport protein	0 (0)
Wolman disease	Acid lipase	0 (0)
Farber disease	Acid ceramidase	0 (0)
Multiple sulfatase deficiency	Sulfatase modifier protein	0 (0)
Total		35

9,3% des étiologies retenues
23,6% des causes « idiopathiques »

LSD, lysosomal storage disorders; NIH, nonimmune hydrops.

Gimovsky. Systematic review of LSD in NIH. Am J Obstet Gynecol 2015.



Signes évocateur de maladies métaboliques

Surtout les maladies de surcharge...

Anasarque et ...

- Diminution des mouvements fœtaux et hépatosplénomégalie : **Maladie de Gaucher**
- Anomalies osseuses : **Mucopolidoses de type II**
- Calcifications surrénaliennes : **Maladie de Wolman**
- Hépatosplénomégalie : **Nieman Pick C**



Antenatal manifestations of inborn errors of metabolism: prenatal imaging findings
J Inherit Metab Dis (2017) 40:103–112

Laurent Guibaud^{1,2,3} · Sophie Collardeau-Frachon⁴ · Audrey Lacalm¹ ·
Mona Massoud² · Massimiliano Rossi⁵ · Marie Pierre Cordier⁵ ·
Christine Vianey-Saban⁶



Les autres signes échographiques anténataux

Peu spécifique isolément...

- **RCIU** : SLO ?
- **Anomalies Cérébrales**
- **Anomalies Osseuses**
- **Reins Hyperchogènes**



TABLEAU II. — CAUSES DES REINS HYPERÉCHOGÈNES IN UTERO.

- Polykystose rénale autosomique récessive (PKAR)
- Polykystose rénale autosomique dominante (PKAD)
- Mutations de *TCF2*
- Syndrome d'Ivemark type II
- Syndrome de Meckel-Gruber
- Syndrome de Bardet-Biedl
- Syndrome de Zellweger
- Dysgénésie tubulaire autosomique récessive
- Tubulopathies avec néphrocalcinose
- Hypoplasie ou dysplasie rénale :
 - Isolée
 - Avec uropathie associée
 - Avec kyste(s) des reins
- Hyperéchogénicité rénale isolée, persistante ou transitoire

Chauveau 2007



Pas d'aspect spécifique anténatal

Anomalie peroxysomale

- Sd Neuro HépatO Rénal : Zellweger
- Déficit ACOX 1

Déficit Oxydation des acides gras



Les autres signes échographiques anténataux

Anomalies Osseuses :

Plus spécifique en l'absence d'antécédents maternels (vit K)

Guibaud 2017



Spectre Chondrodysplasie Ponctuée Rhizomélique

- Raccourcissement Rhizomélique
- Profil « Binder »
- Epiphyses Ponctuées
- Calcifications tissulaires

Spectre Syndrome Zellweger

- Epiphyses Ponctuées
- Anomalies Cérébrales
- Anomalies Rénales
- Anomalies Hépatiques



Biopsies de Trophoblaste ?

- Éléments d'orientation histologique en cas de prélèvement pour hydrops/anasarque ?
- Transmettre des villosités au pathologiste : vacuoles ?

Maladie	Trophoblaste	Cell. Hofbauer
GM1 Gangliosidose	+	+
Pathologie Ac Sialique	+	+
MPS VII	+/-	+
MPS IV	-	+
Mucopolidose II	+	-
Niemann-Pick C	-	-
Gaucher	-	-



Cystinurie

Hyper-echogenic colon: a prenatal sign of cystinuria?

Prenat Diagn 2006; **26**: 1254–1255.

M. Brasseur-Daudruy^{1*}, C. Garel², V. Brossard³, F. Broux⁴, B. Hecktswiler⁵ and D. Eurin¹

Anomalie de transport au niveau rénal et grêle de 4 acides aminés

Cystine, Lysine, Ornithine et Arginine

Précipitation urinaire de la cystine

6-8% des lithiases chez l'enfant

2 gènes : SLC3A1 et SLC7A9

Aspect hyperéchogène du colon foetal

Plus fréquent en cas de mutation de SLC3A1



Tostivint 2017



Hospices Civils de Lyon



Signes Maternels de Maladies Métaboliques

- **Antley-Bixler de type 2** (gène POR) : virilisation maternelle par dysfonctionnement de l'aromatase placentaire. *Yamamoto 2001*
- **SHAG** : Stéatose Micro Vacuolaire

Tableau maternel : pathologie vasculo-placentaire

- Asthénie maternelle
- Troubles de la glycémie
- Insuffisance rénale puis hépatocellulaire

Stéatose hépatique aiguë gravidique et bêta-oxydation mitochondriale des acides gras : conséquences pour l'enfant
Archives de Pédiatrie 2017;24:777-782
Acute fatty liver of pregnancy and mitochondrial fatty acid oxidation. Consequences for the offspring

B. Anon^{a*}, C. Barbet^b, C. Gendrot^c, F. Labarthe^b, Y. Bacq^a

Tableau 1
Mortalité maternelle et périnatale au cours de la stéatose hépatique aiguë gravidique (études de cohortes incluant au moins dix malades).

1 ^{er} auteur	Année de publication	Pays	Type d'étude	Période	Nombre de cas	Prévalence	Mortalité maternelle	Mortalité périnatale
Knight [8]	2008	Royaume-Uni	Prospective	2005–2006	57	1/20000	1/57 (1,8 %)	7/67 (10,4 %)
Fesenmeier [19]	2005	Etats-Unis	Rétrospective	1993–2003	16	ND	2/16 (12,5 %)	3/23 (13 %)
Bahloul [20]	2006	Tunisie	Rétrospective	1993–2003	22	ND	7/22 (31,8 %)	ND (45,5 %)
Knight [8]	2008	Royaume-Uni	Prospective	2005–2006	57	1/20000	1/57 (1,8 %)	7/67 (10,4 %)
Wei [21]	2010	Chine	Rétrospective	2003–2008	11	ND	1/11 (9,1 %)	1/14 (7,1 %)
Lau [9]	2010	Taiwan	Rétrospective	1984–2006	18	1/7568	1/18 (11 %)	4/22 (18 %)
Vigil De Gracia [22]	2011	Panama	Rétrospective	1996–2010	35	ND	4/35 (11,4 %)	5/40 (12,5 %)
Mellouli [10]	2012	Tunisie	Rétrospective	2000–2009	19	1/2890	2/19 (10,5 %)	4/22 (18,2 %)
Jin [23]	2012	Chine	Prospective	2004–2011	39	ND	2/39 (5,1 %)	ND
Tang [24]	2012	Chine	Prospective	2005–2011	17	ND	1/17 (5,9 %)	0/19 (0 %)
Chu [25]	2012	Chine	Prospective	2002–2009	11	ND	1/11 (9 %)	ND
Zhou [17]	2013	Chine	Rétrospective	2006–2011	28	ND	2/28 (7,1 %)	0/30 (0 %)
Cheng [26]	2014	Chine	Rétrospective	2002–2012	32	ND	14/32 (43,5 %)	10/41 (24 %)
Ding [27]	2015	Chine	Prospective	2005–2012	22	ND	14/22 (64 %)	ND
Xiong [28]	2015	Chine	Rétrospective	1996–2012	42	ND	3/42 (7,1 %)	ND
Zhang [29]	2016	Chine	Rétrospective	2008–2013	56	ND	5/56 (7 %)	10/61 (16 %)



Stéatose Hépatique Aigue Gravidique

Déficit Béta-Oxydation des Acides Gras
(DOAG) : 1/10 000 naissances

Déficit Longue Chaîne (LCHAD)

Déficit Chaîne

moyenne (MCAD)

courte (SCAD)

Physiopathologie ?

accumulation de métabolites ?

Insuffisance maternelle par
hétérozygotie ?

Lien avec HELLP ?

Fetal Fatty Acid Oxidation Defects and
Maternal Liver Disease in Pregnancy

VOL. 107, NO. 1, JANUARY 2006 OBSTETRICS & GYNECOLOGY

Marsha F. Browning, MD, MPH, Harvey L. Levy, MD, Louise E. Wilkins-Haug, MD, PhD,
Cecilia Larson, MD, and Vivian E. Shih, MD

SHAG en cas de DOAG

16% vs 0,8%

Déficit LCHAD : OR = 50

Déficit S/MCAD : OR = 12

Fatty Acid Oxidation Defect Subtypes in Specific Maternal Liver Disease States

- A. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP)
 - 1- Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency
 - 1- Trifunctional protein deficiency
 - 1- Short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- B. Preeclampsia → hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP)
 - 2- Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency
 - 1- Short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
- C. Acute Fatty Liver of Pregnancy
 - 2- Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency



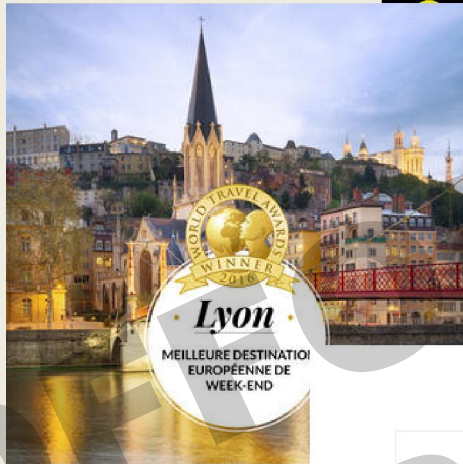
Que retenir ?

- Peu de signes anténataux spécifiques !
(Surrénales, Colon, Cerveau...)
- Rechercher les associations de signes évocateurs
- Pensez à l'histologie des Biopsies de Trophoblaste
- Ne pas oublier les présentations maternelles
- Ne pas surestimer les pathologies métaboliques mais savoir y penser dans les bilans étiologiques et anticiper les prélèvements !





FÊTE DES
LUMIÈRES
7 - 10 DEC.
LYON 2017



ORGANISATION
VILLE DE LYON

PARTENAIRES FONDATEURS
EDF LEVAT ELECTRIQUE



ONLY LYON
COMMUNAUTÉ URBAINE DE LYON

GRAND LYON
Département générale
du développement économique
et international
20 rue de la République
69002 Lyon
Tél. +33 (0)4 78 02 02 02
Fax +33 (0)4 78 02 02 76

ONLY LYON
COMMUNAUTÉ URBAINE DE LYON

