

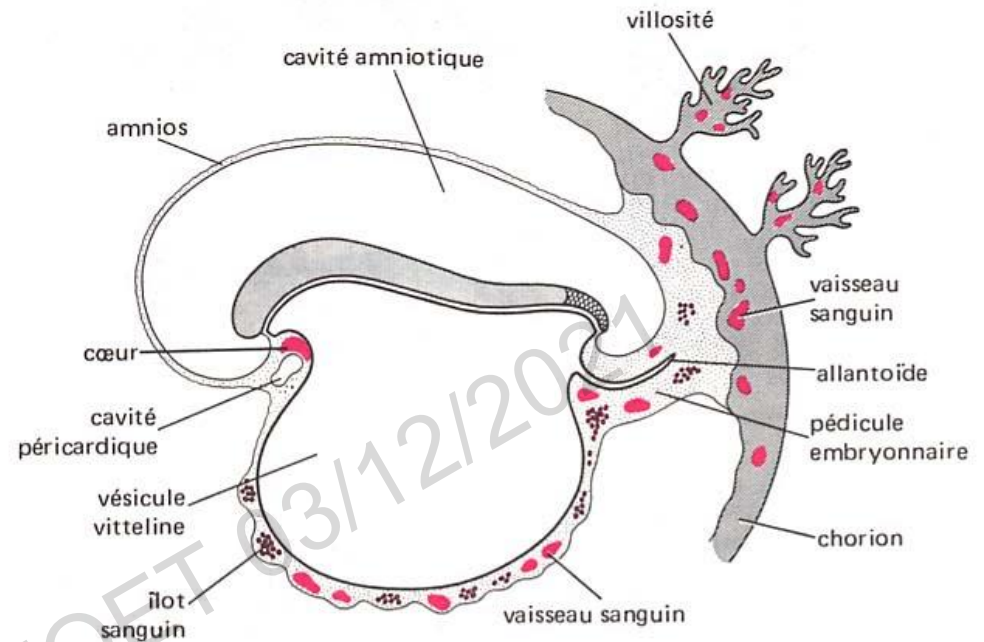


Biochimie du liquide amniotique et anomalies foetales digestives

Journées SOFTFOET 03/12/2021

Dr Etienne VOIRIN-MATHIEU
Dr Sophie DREUX
Unité de biochimie prénatale
Hôpital Robert Debré, Paris
etienne.voirinmathieu@aphp.fr

Liquide amniotique



Prélèvement facile, à partir de 15 SA

Composition évolue au cours de la grossesse :

- Origine fœtale essentiellement
- Renouvelé toutes les 3 heures
- 40 mL à 11 SA, 200 mL à 20 SA et 2000 mL à 34 SA
- Portes d'entrées et de sortie liées au développement fœtal

Origine :

- **Fœtale +++**
- Maternelle
- Placentaire
- Membranes amnio-choriales
- Cordon

Origine fœtale :

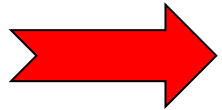
- **Urinaire : apport très majoritaire, dès 12 SA**
- Digestive : avant 22 SA
- Peau : perméable à l'eau jusqu'à 20 SA (exsudat)
- Pulmonaire : après 33 SA

Composition :

- **Eau à 98%**
 - d'origine urinaire fœtale majoritairement
 - d'origine maternelle (transsudat)
- **Enzymes digestives**
- **Protéines urinaires** qui ont traversé la membrane glomérulaire immature jusqu'à 20 SA
- **Métabolites** et hormones de petit PM filtrant à travers les glomérules

Que dose-t-on dans le LA ?

Pour l'étude des anomalies du transit digestif :



Enzymes digestives

- **GGT = gamma-glutamyl-transpeptidase**
- **LAP = leucine-amino-peptidase**
- **PAL = phosphatase alcaline**
 - **Fraction intestinale**
 - Fraction RFO
 - Fraction placentaire
- lipase

Comment étudier les anomalies digestives du fœtus ?

- histoire familiale

- **échographie**

en cas d'anomalie observée : **PLA**



analyse cytogénétique

génétique (CFTR..)

biochimique

virologique

(- éventuellement **IRM**)

Interprétation des enzymes en fonction des signes échographiques

- Atrésie de l'œsophage
- Sténose duodénale
- Atrésies du grêle
- Mucoviscidose (IHE)
- Côlon hyperéchogène
- Atrésies anorectales/malformations anorectales
- Microcôlon-mégavessie
- Dilatations globales du tube digestif
- Atrésie des voies biliaires (VB non vue)
- ...

- **GGT = gamma-glutamyl-transpeptidase**

- **LAP = leucine-amino-peptidase**

- **PAL = phosphatase alcaline**

- **Fraction intestinale**

- Fraction RFO

- Fraction placentaire

- lipase

Localisation précise de
chaque enzyme ?

L'appareil digestif de l'homme

Bouche

Oesophage

FOIE

Estomac

Duodénum

Ampoule de Vater

Intestin grêle

Gros intestin

Anus

GGTP

PAL Fraction hépatique

LAP

GGTP

PAL Intestinale

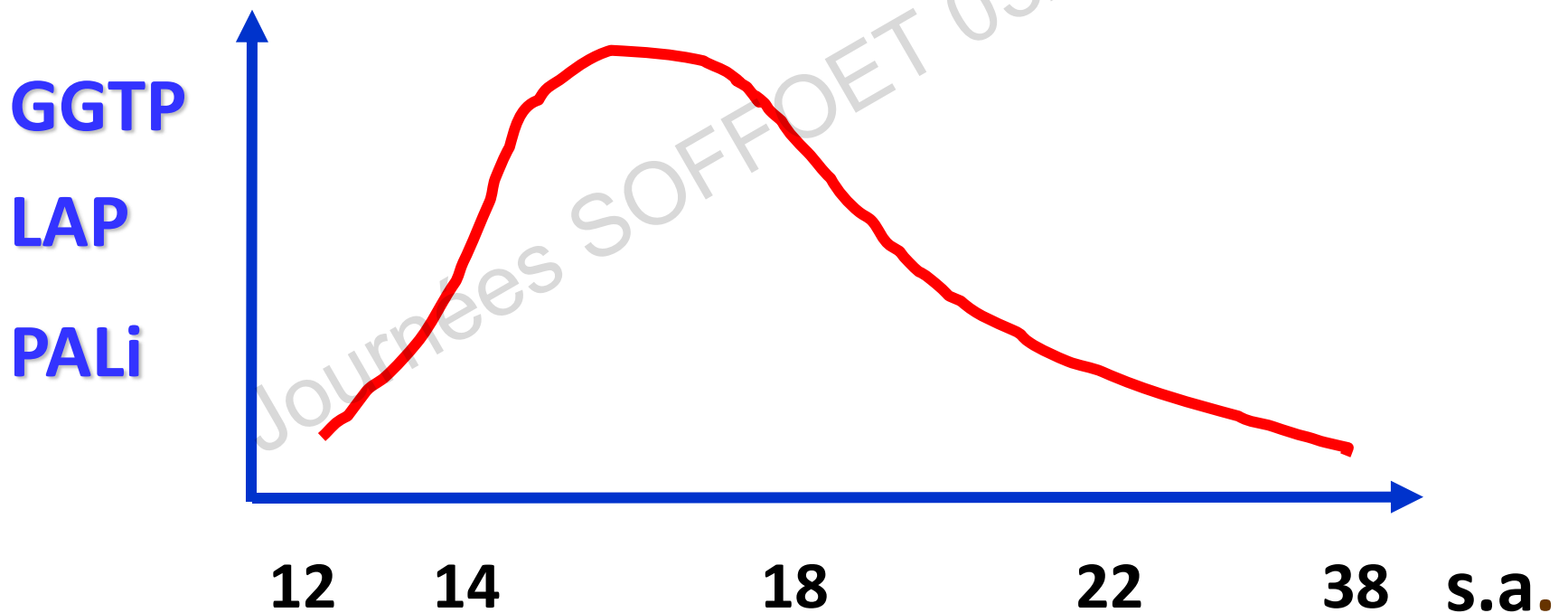
PAL Intestinale

LAP

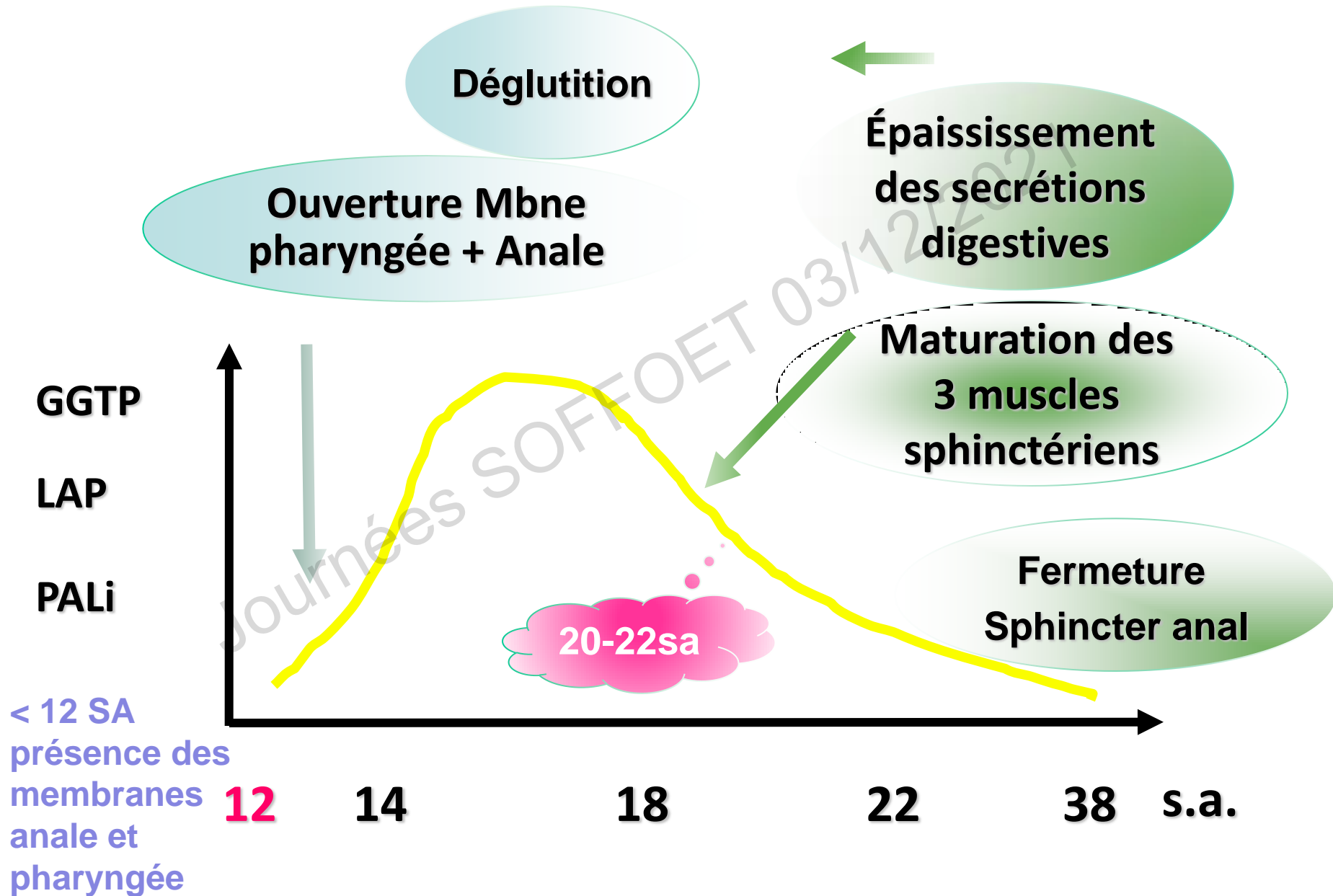
GGTP

Cinétique des enzymes digestives du liquide amniotique en fonction de l'âge gestationnel

- Commune aux trois enzymes dosées

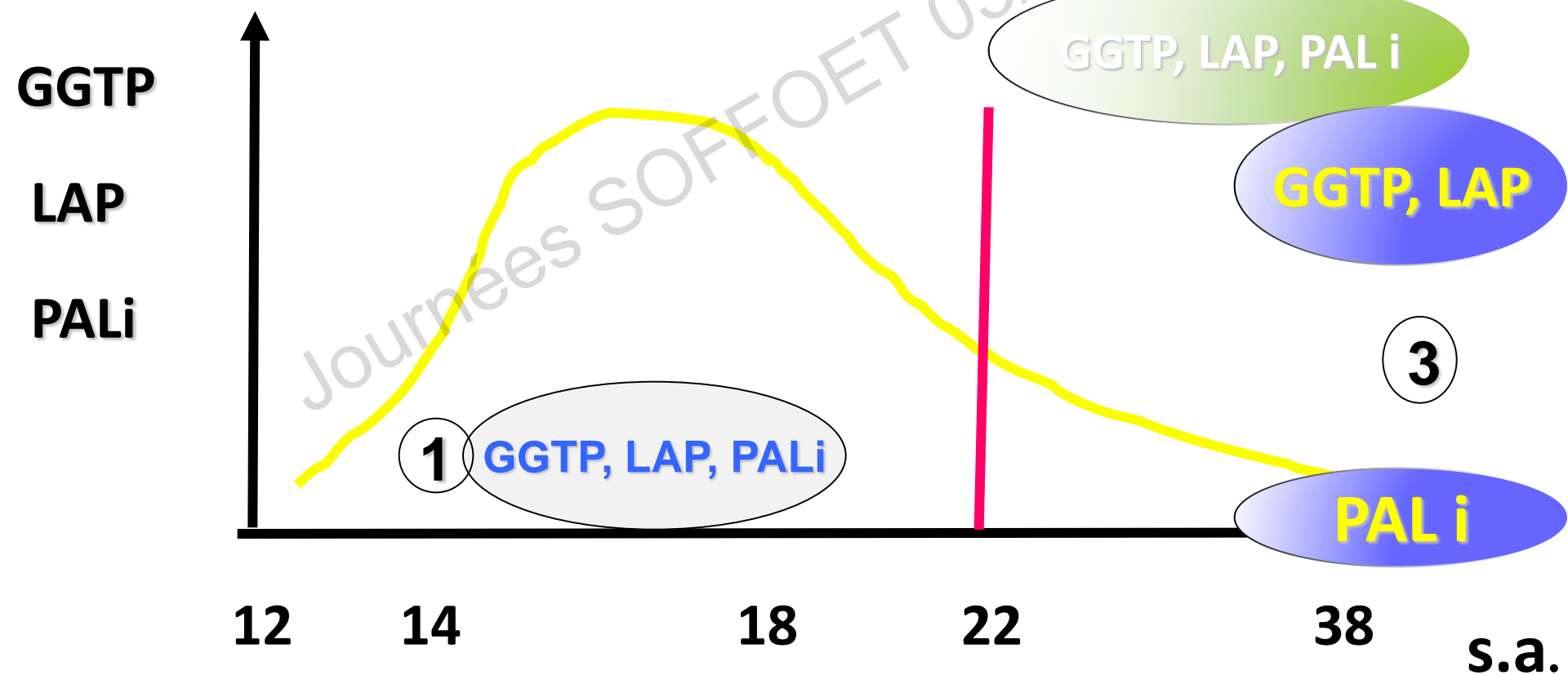


- Sous-tendue par des mécanismes physiologiques



Comment interpréter un dosage ?

- 1) Trois enzymes effondrées (avant 22 SA)
- 2) Trois enzymes élevées (après 22 SA)
- 3) Enzymes dissociées (avant/après 22 SA)



Profil 1 :

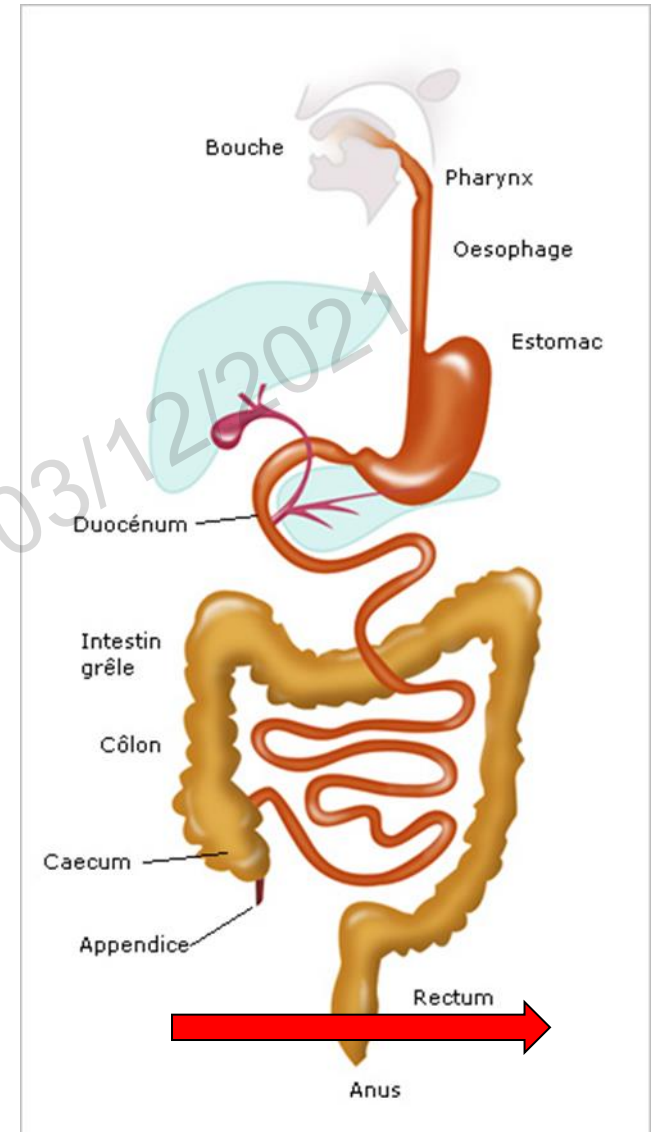
Avant 22 SA

Trois enzymes effondrées

GGTP, LAP, PALi



Obstacle digestif bas



Profil 1 : Trois enzymes effondrées

Signes écho et diagnostics à évoquer :

- **Mucoviscidose** : IHE / VBNV / dilatations digestives
- **Trisomie 21** : IHE
- **Atrésie anorectale basse** (sans fistule uro-digestive) **ou imperforation anale**
- **Atrésie du grêle** : dilatations digestives

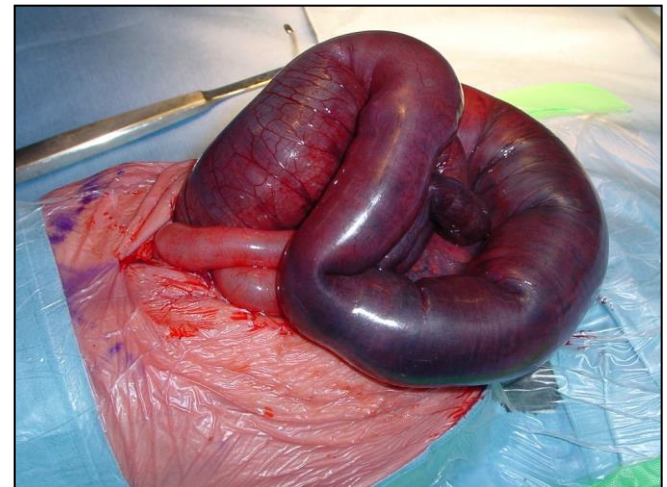


Mucoviscidose et intestin hyperéchogène

- Mutations CFTR de pathogénie non connue (les formes graves ont toutes un retentissement digestif chez le fœtus).
- Profils d'**obstacle** digestif : GGTP, LAP, PALi < 1^{er} percentile
- Identifiable uniquement **ENTRE 17 et 22-23 SA**.
- Autres signes échographiques associés : vésicule biliaire non vue, dilatations digestives, péritonite méconiale
- Biochimie de l'ascite fœtale : ascite digestive

Amniotic Fluid Digestive Enzyme Analysis Is Useful for Identifying CFTR Gene Mutations of Unclear Significance

Florine Oca,¹ Sophie Dreux,¹ Bénédicte Gérard,² Brigitte Simon-Bouy,³ Alix de Becdelièvre,⁴ Claude Ferec,⁵ Emmanuelle Girodon,⁴ and Françoise Muller^{1,6*} Clin Chem 2009, 55:2214-7



Profil 1 bis:

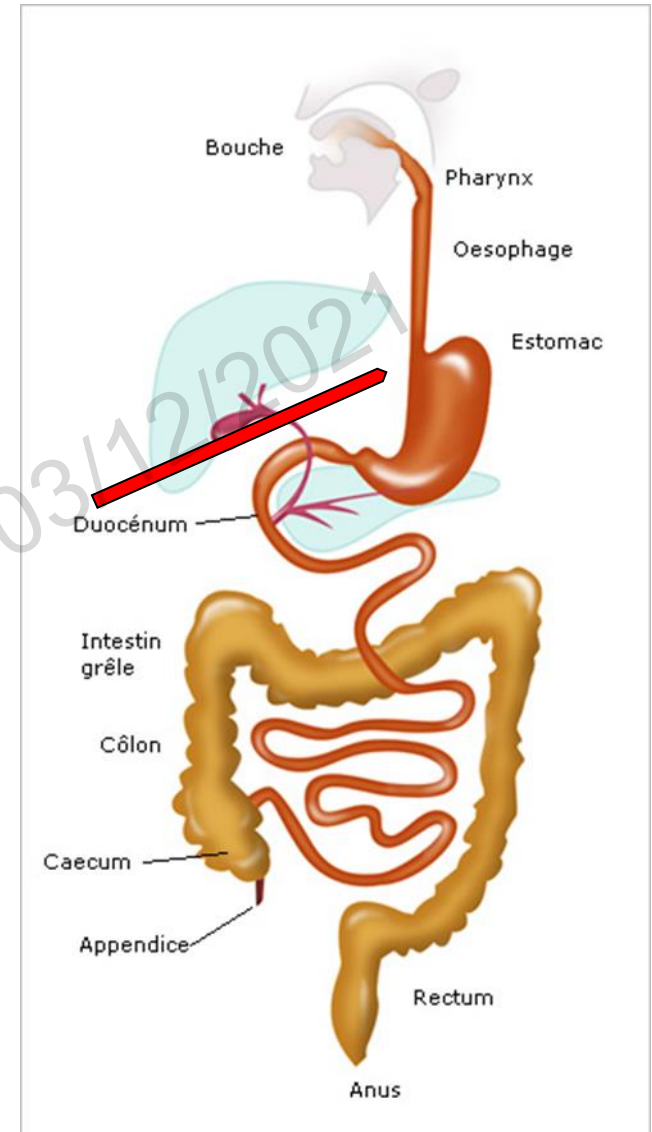
Avant 22 SA

GGTP effondrée seule

LAP, PALi normales



Atrésie des voies biliaires ?



Profil 1 bis : GGTP effondrée seule

Signe écho et diagnostic à évoquer :

- **Atrésie des voies biliaires : VB non vue ou vésicule biliaire kystique (10 % des cas)**
- Souvent isomérisme, polysplénie
- Maladie rare, très grave, améliorée par prise en charge post-natale rapide.

Attention : Diagnostic différentiel avec mucoviscidose

Nonvisualization of the fetal gallbladder by second-trimester ultrasound scan: strategy of clinical management based on four examples. M. Boughanim, A. Benachi, S. Dreux, S. Delahaye, F. Muller. *Prenatal Diagnosis* 2008; 28: 46–48.

Relationship of non-visualization of the fetal gallbladder and amniotic fluid digestive enzymes analysis to outcome

S. Dreux, M. Boughanim, C. Lepinard, A. Guichet, J-M Rival, A. de Becdelievre, I. Dugueperoux, F. Muller. *Prenatal Diagnosis* 2012; 32, 423–426

Profil 2 :

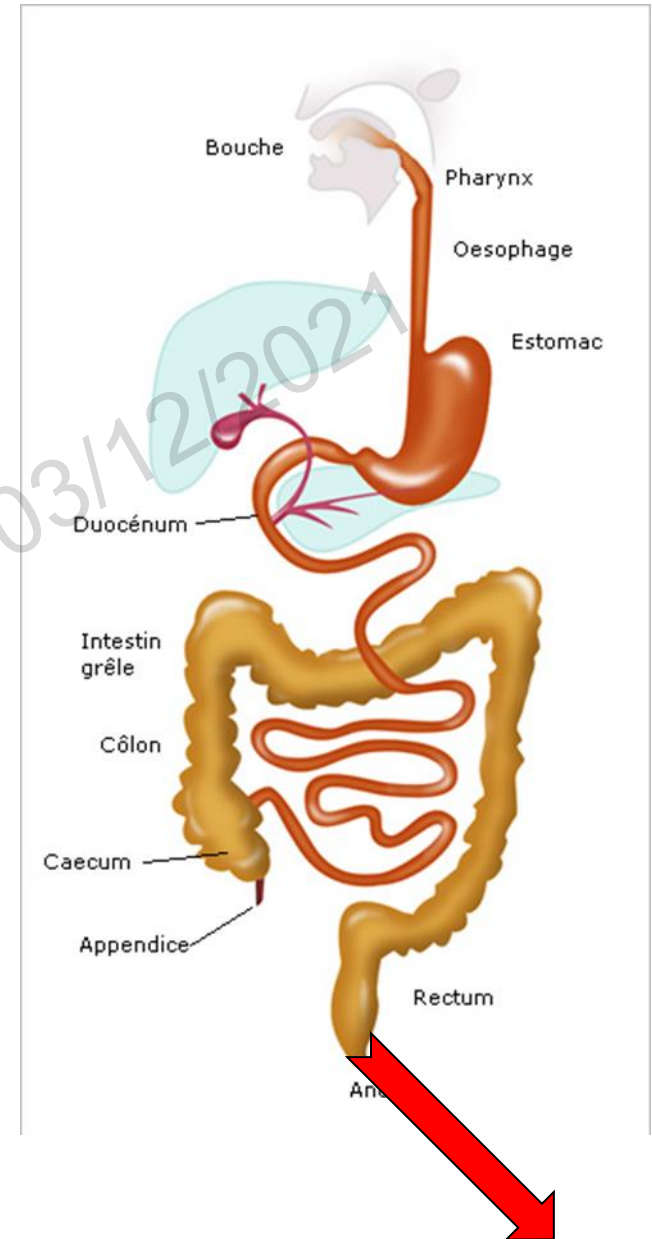
Trois enzymes élevées

Après 22 SA

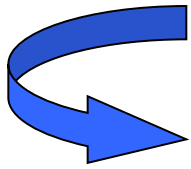
GGTP, LAP, PALi



Fuite anale



Profil 2 : trois enzymes élevées



Profil de fuite anale
Après 22 SA uniquement

GGTP, LAP, PALi

A l'échographie :

- dilatations digestives
- intestin hyperéchogène
- signes écho non digestifs

• Diagnostics observés :

- atrésie anorectale **AVEC** fistule uro-digestive
- apple peel syndrome
- diarrhée chlorée/sodée (pas toujours en prénatal)
- atrophie microvillositaire, IPEX syndrome
- mucoviscidose (atypique)
- ...



Mais aussi - pathologies vasculaires placentaires (anoxie)

- infection fœtale (surtout à CMV), ...

→ **Aspécifique !**

Profil 3 :

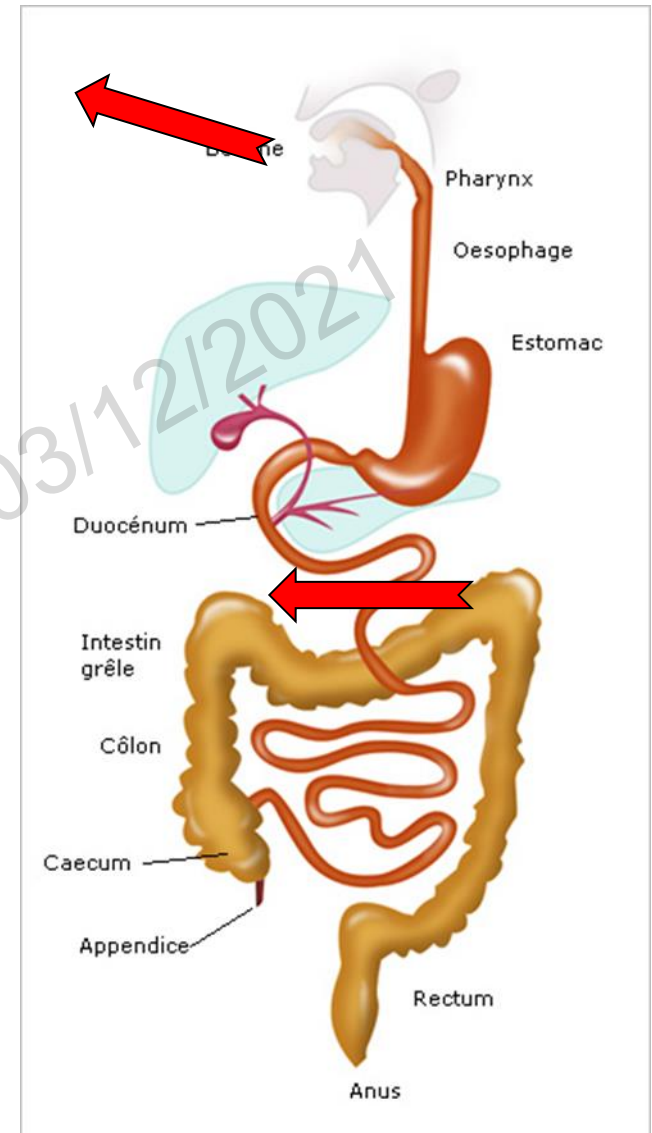
Deux enzymes élevées

Après 22 SA

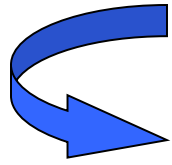
GGTP, LAP
Mais PALi normales



vomissements bilieux



Profil 3 : profil dissocié



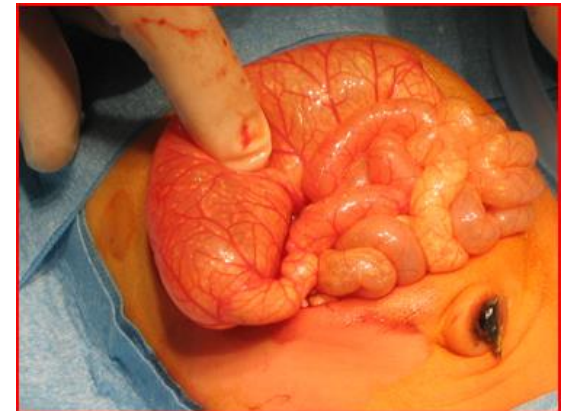
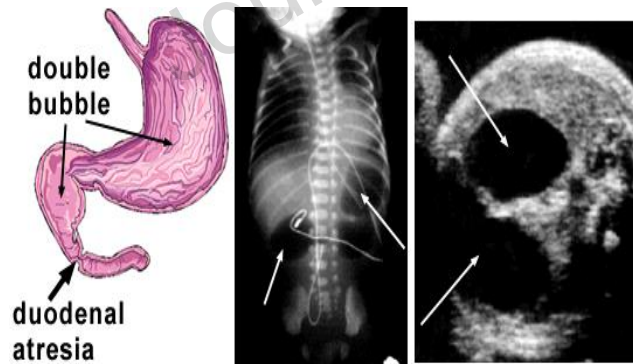
Profil de vomissement
Après 22 SA uniquement

GGTP, LAP
PALi = N

4 diagnostics à évoquer :

- **Sténose duodénale**
- Atrésie du grêle : dilatations digestives
- Diarrhée chlorée/sodée : diarrhée qui n'apparaît qu'à la naissance
- Mucoviscidose : IHE

Profil spécifique pour Atrésie de l'œsophage (hydramnios)



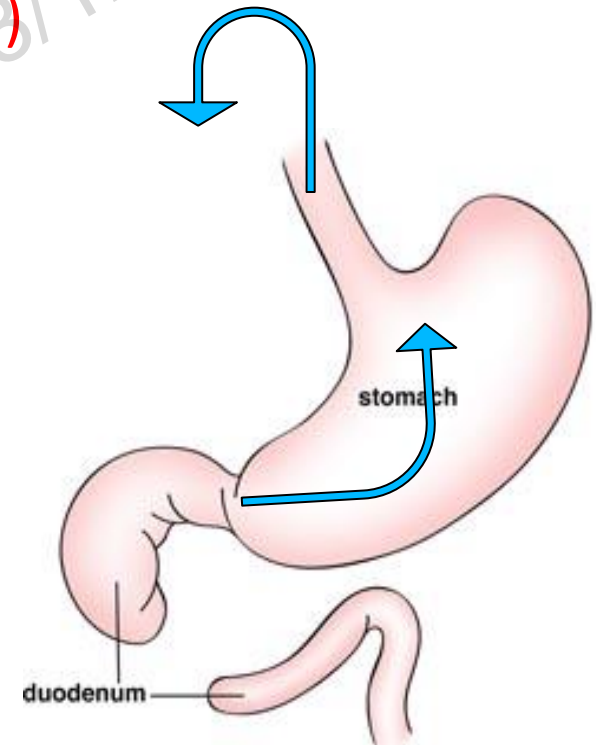
Le cas facile :

Sténose (atrésie) duodénale sous-vatérienne

A l'échographie : obstacle digestif haut +/-hydramnios

- Estomac double bulle à l'échographie
- Le fœtus vomit les enzymes situées dans le duodénum
 - . GGTP > 3 MoM (jusqu'à 200 MoM)
 - . PAL normale
 - . AFP le plus souvent normale

Souvent association à une Trisomie 21



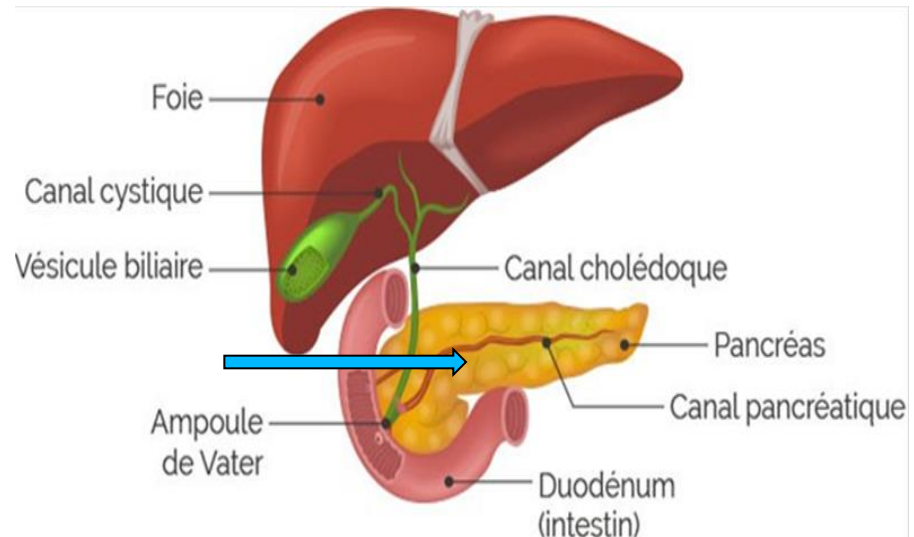
Cas plus complexes... (1/5)

Sténose (atrésie) duodénale sus-vatérienne (très rare)

A l'échographie : obstacle digestif haut +/- hydramnios

- Estomac en double bulle à l'échographie ou une seule bulle très importante
- Le foetus vomit les enzymes situées dans la duodénum mais si l'obstacle est au dessus de l'abouchement du cholédoque :

➡ Les enzymes sont normales dans le liquide amniotique



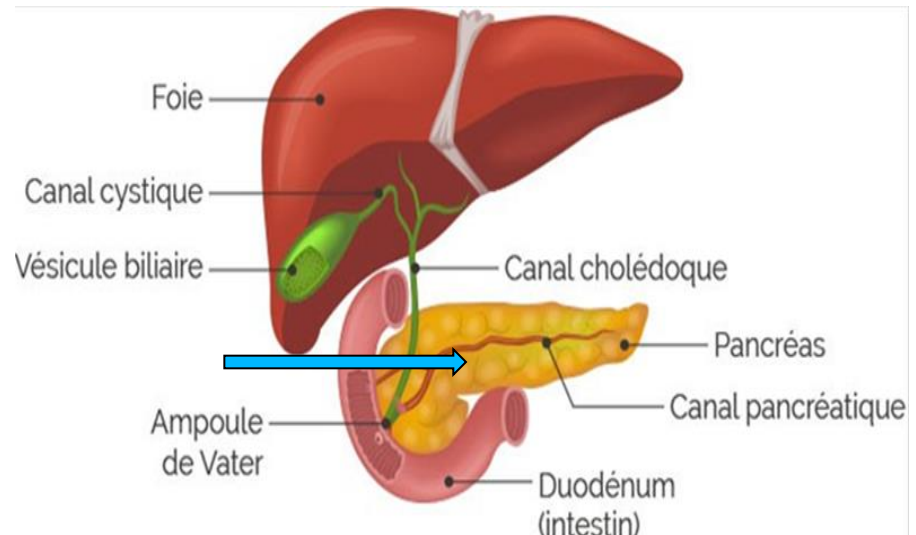
Cas plus complexes... (2/5)

Atrésie duodénale sous-vatérienne associée à une atrésie des voies biliaires

A l'échographie : obstacle digestif haut + vésicule biliaire non vue

- Estomac en double bulle à l'échographie sans visualisation de la vésicule biliaire
- Le fœtus vomit les enzymes situées dans la duodénum mais si atrésie de la voie biliaire:

➡ Lipase et LAP élevées
mais GGTP basse dans
le liquide amniotique



Cas plus complexes... (3/5)

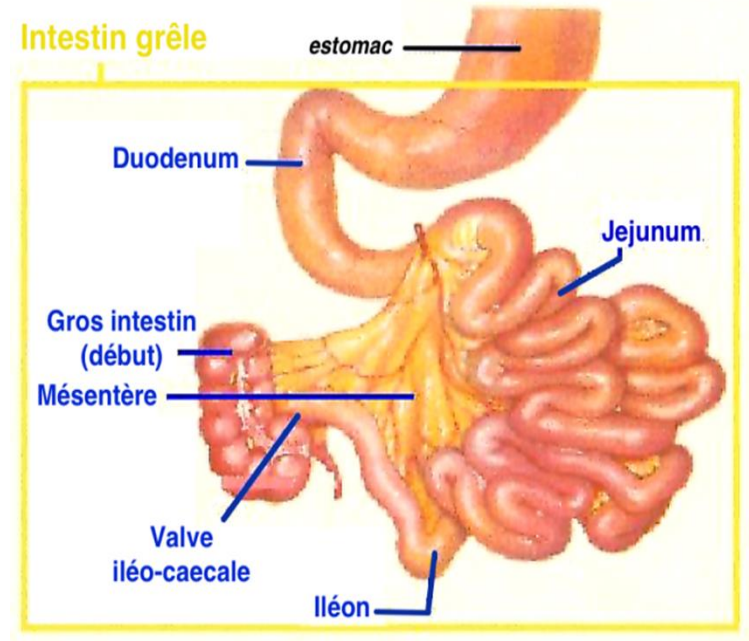
Atrésies distales (jéjunale ou iléales) ou les atrésies multiples

A l'échographie : dilatations digestives

- hydramnios moins fréquent que dans la sténose duodénale

Trois profils sont possibles en fonction de l'étage :

- vomissements typiques si atrésie relativement haute
- fuite anale
- profil normal
- +/- ascite si perforation



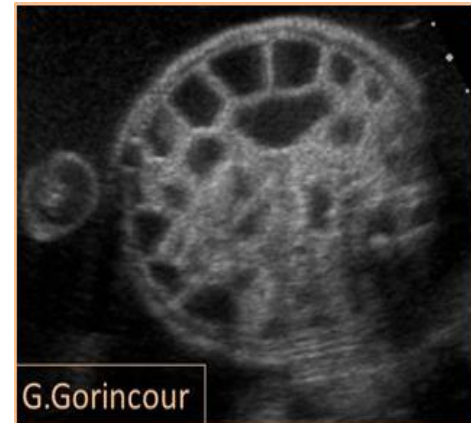
Cas complexes... (4/5)

Diarrhées congénitales (chlorée, sodée, bicarbonatée)

A l'échographie : Dilatations digestives multiples et importantes souvent associées à un **hydramnios**

- Parfois **profil de fuite** anténatal avec toutes les enzymes très élevées
- Parfois **profil de vomissements** bilieux

→ Puis diarrhée importante en post natal après émission du méconium

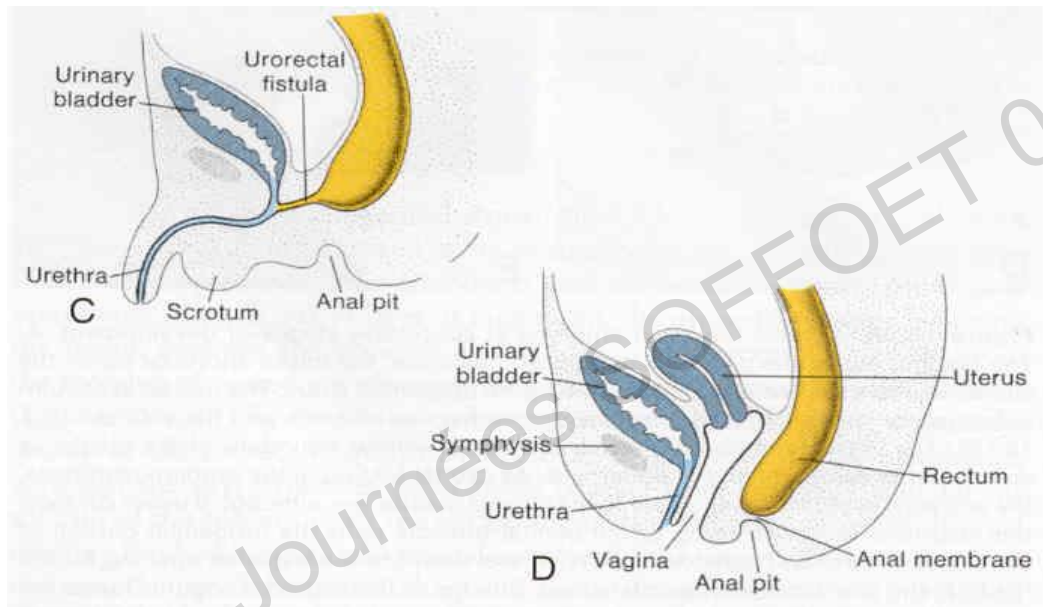


CAS COMPLEXES (5/5)

Malformations ano-rectales

- Profils des enzymes digestives du LA :
 - **obstacle** pour imperforation anale sans fistule (D)
 - **fuite** massive si **fistule uro-digestive** (C) (ou cloaque)

Mais **normal** dans le sinus uro-génital



Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 28: 282–291
Published online 3 August 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.2799

Contribution of fetal magnetic resonance imaging and amniotic fluid digestive enzyme assays to the evaluation of gastrointestinal tract abnormalities

C. GAREL*, S. DREUX†, P. PHILIPPE-CHOMETTE‡, E. VUILLARD§, J.-F. OURY§ and F. MULLER†

Departments of *Imagerie Pédiatrique, †Biochimie Hormonale, ‡Chirurgie Viscérale and §Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris, France

Aide au diagnostic étiologique des hydramnios

Hydramnios :

- . 1% des grossesses
- . modéré ou majeur nécessitant un amnio-drainage
- . étiologies variables :
 - maternelle (diabète avec polyurie fœtale)
 - fœtale :
 - . anomalie rénale (production)
 - . obstacle digestif haut-situé
 - . anomalies de déglutition
 - . ?

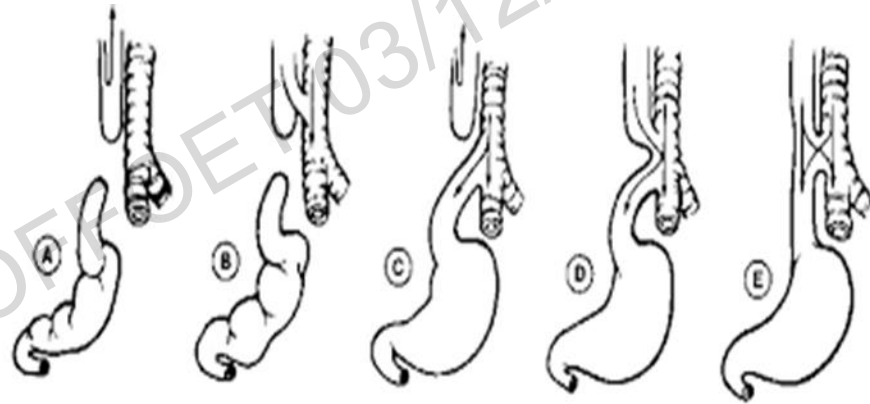
Hydramnios dû à une anomalie digestive :

- atrésie et sténose duodénale
- diarrhées congénitales
- **atrésie de l'œsophage**

Hydramnios dû à une anomalie de la déglutition

Atrésie de l'œsophage

- # 2 cas pour 10 000 naissances
- 5 types, type III +++
- Anomalies associées



Estomac non vu à l'échographie (ou petit, ou normal...)

- LA n'est pas dégluti (hydramnios et accumulation de protéines)
- stagnation des protéines de demi-vie longue dans le LA
 - . **GGTP > 3 MoM et AFP LA > 2 MoM**
- LAP fragile → dégradation

Profil biochimique de l'Atrésie de l'œsophage

Détermination d'un index (AOE) = AFP(MoM) x GGTP (MoM)

Normal si < 3

- Correspond à l'accumulation de ces protéines par non déglutition
- Validé entre 25 SA et 35 SA et en présence d'hydramnios
- /!\ troubles de la déglutition ou atrésies anales...

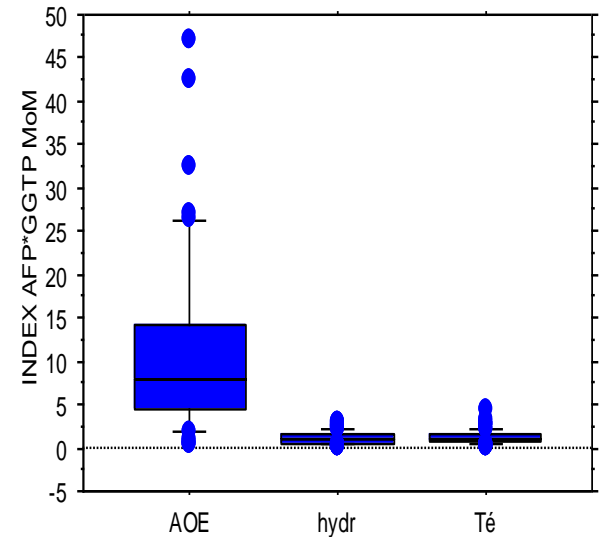
0031-3998/11/7002-0199
PEDIATRIC RESEARCH
Copyright © 2011 International Pediatric Research Foundation, Inc.

Vol. 70, No. 2, 2011
Printed in U.S.A.

Biochemical Amniotic Fluid Pattern for Prenatal Diagnosis of Esophageal Atresia

ISABELLE CZERKIEWICZ, SOPHIE DREUX, ANAIS BECKMEZIAN, ALEXANDRA BENACHI, LAURENT J. SALOMON, THOMAS SCHMITZ, ARNAUD BONNARD, NAZIHA KHEN-DUNLOP, AND FRANÇOISE MULLER

Biochimie-Hormonologie [I.C., S.D., F.M.], Gynécologie-Obstétrique [A.Bec., T.S.], Chirurgie Pédiatrique [A.Bo.], Hôpital Robert Debré, AP-HP, Université Paris Ile de France Ouest, Paris 75019, France; Gynécologie-Obstétrique [A.Ben.], Hôpital Antoine Bécclère, AP-HP, Université Paris XI, Clamart 92140, France; Gynécologie-Obstétrique [L.J.S.], Chirurgie Pédiatrique [N.K.-D.], Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris V, Paris 75015, France



Does a combination of ultrasound, MRI, and biochemical amniotic fluid analysis improve prenatal diagnosis of esophageal atresia?

C. Garabedian ✉, P. Verpillat, I. Czerkiewicz, C. Langlois, F. Muller, F. Avni, J. Bigot, R. Sfeir, P. Vaast, C. Coulon, D. Subtil, V. Houfflin-Debarge

Table 1. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of ultrasound, MRI and biochemical amniotic fluid in prenatal diagnosis of EA

	Se	Sp	PPV	NPV
Sonographic pouch sign	40% (0.1–0.7)	100% (1–1)	100% (1–1)	45.5% (0.2–0.7)
MRI	80% (0.5–1)	100% (1–1)	100% (1–1)	71.4% (0.4–1)
Biochemical amniotic fluid	90% (0.7–1)	60% (0.17–1)	81.8% (0.6–1)	75% (0.3–1)
2 of 3 positive	80% (0.5–1)	100% (1–1)	100% (1–1)	71.4% (0.4–1)

Microcôlon-mégavessie (MMIHS, POIC)

- Fille ou garçon
- Mutations identifiées (forme dominante et récessive) mais non effectué en prénatal
- Spectre variable mais les formes observées en prénatal sont graves
- Diagnostic biochimique: liquide amniotique + urines fœtales

Profils anormal des enzymes digestives (**obstacle ou vomissements**)
Ponction d'urine (**calciurie anormalement élevée**)

PRENATAL DIAGNOSIS

Prenat Diagn 2005; 25: 203–209.

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/pd.1088

Prenatal diagnosis of megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome: contribution of amniotic fluid digestive enzyme assay and fetal urinalysis

Françoise Muller^{1,2*}, Sophie Dreux¹, Pascal Vaast³, Yves Dumez⁴, Israel Nisand⁵, Yves Ville⁵, Pierre Boulot⁶ and Jean Guibourdenche¹, For the Study Group of the French Fetal Medicine Society: Marc Althusser, Gérard Blin, Evelyne Gautier, Catherine Lespinard, Franck Perrotin, Patrice Poulain, Marie-France Sarramon⁷

Prenatal diagnosis of megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome by biochemical analysis of fetal urine.

Rosenblatt J, Dreux S, Spaggiari E, Morin C, Allaf B, Valat AS, Halim D, Oury JF, Muller F. *Prenat Diagn*. 2018 May (12)

- Ponction d'ascite fœtale

- présence d'enzymes digestives : **péritonite méconiale**
- IgM et/ou β 2-microglobuline élevée : **infection fœtale**
(en cas d'infection virale fœtale → profil de fuite anale le plus souvent observé dans le liquide amniotique)
- origine urinaire
- découverte de cellules vacuolées : **maladie de surcharge métabolique**
- cytologie lymphocytaire exclusive : origine chyleuse de l'épanchement

Nonimmune fetal ascites: A series of 79 cases. R. Favre, S. Dreux, M. Dommergues, Y. Dumez, D. Luton, JF Oury, B. Le Fiblec, I. Nisand, F. Muller. *AMJOG*, 2004; 190, 407e12

Biochemical analysis of ascites fluid as an aid to etiological diagnosis: a series of 100 cases of nonimmune fetal ascites. S. Dreux, L.J. Salomon, J. Rosenblatt, R. Favre, V. Houfflin-Debarge, B. Broussin, F. Guimiot, H. Fenaux, AL. Delezoide, F. Muller. *Prenatal Diagnosis* 2015, 35, 214–220

CONCLUSION (1/2)

La biochimie du liquide amniotique permet, **au sein de la sphère digestive** :

- **Avant 22 SA** : détection d'**obstacle digestif** : aide au diagnostic de mucoviscidose, d'imperforation anale, d'atrésie des voies biliaires...
- **Après 22 SA** : détection de **fuite digestive (ou vomissements bilieux)** : permet de suspecter ou **confirmer des diagnostics** évoqués par l'échographie : microcôlon-mégavessie, atrésie digestive haute, fistule uro-digestive...
- **Après 25 SA** : permet de confirmer le diagnostic d'atrésie de l'œsophage en cas d'hydramnios.

CONCLUSION (2/2)

+ autres applications :

- hormonologie, maladies métaboliques, DFTN...

La biochimie permet d'analyser d'autres prélèvements foetaux

- Urines et sang foetal pour évaluer la fonction rénale
- Ascite, sang foetal et liquides divers pour diagnostic étiologique

→ Permet de répondre à de nombreuses questions quand il s'agit d'évaluer en prénatal la **fonctionnalité** d'un organe, notamment devant la présence de signes échographiques, *y compris hors de la sphère digestive*, particulièrement quand la génétique est en défaut.