

Le diagnostic anténatal des génodermatoses

Le diagnostic prénatal des maladies génétiques de la peau repose encore le plus souvent sur la biopsie cutanée par fœtoscopie, suivie d'un examen structural. Cependant, la reconnaissance des mécanismes de ces maladies permet aujourd'hui d'adjoindre à cette étude des analyses immunologiques et enzymatiques et, surtout, de la remplacer par un diagnostic précoce reconnaissant la lésion de l'ADN sur des biopsies de villosités choriales pratiquées à la 10^e semaine de gestation.

**Claudine
Blanchet-Bardon**

Les génodermatoses regroupent environ 200 maladies génétiques à expression cutanée. Alors qu'il y a une dizaine d'années, seul un conseil génétique était proposé aux couples à risques, la gravité de certaines maladies cutanées, ou leur caractère létal, ainsi que l'absence de thérapeutique efficace ont justifié le recours à un diagnostic anténatal. Pendant près de dix ans, ce diagnostic anténatal a été fait par abord direct du fœtus, c'est-à-dire par fœtoscopie et biopsie de peau, à un terme tardif de 20 semaines de gestation. Plus récemment, les techniques de génétique moléculaire ont permis d'améliorer les performances de ce diagnostic et font penser que dans la prochaine décennie le diagnostic anténatal en dermatologie pourra connaître un terme plus précoce : celui de la biopsie de trophoblaste à 10 semaines.

Diagnostiques anténatals par fœtoscopie et microscopie électronique

Introduites par 1972 par Valenti [1], ce n'est qu'en 1980 que les premiè-

res biopsies cutanées fœtales ont été réalisées et que la fœtoscopie a été appliquée au diagnostic anténatal des génodermatoses sévères. Cette technique endoscopique permet une visualisation directe du fœtus et du placenta, et permet d'obtenir des échantillons de peau fœtale pour une étude ultrastructurale, une culture de tissu ou une analyse biochimique. Grâce à une meilleure connaissance de la technique, de ses risques et du développement de la peau fœtale, cette méthode a connu un essor important et un élargissement de ses indications à de nombreuses autres maladies héréditaires.

Rappel sur la structure de la peau au moment de la fœtoscopie, c'est-à-dire entre 20 et 21 semaines de gestation [2, 3]

A cette période, l'épiderme est encore recouvert par le périépiderme. L'examen ultrastructural montre qu'il est constitué par des cellules légèrement aplaties à leur base présentant une ou deux protusions globulaires se projetant dans l'activité amniotique. La surface libre de ces cellules épidermiques, en contact avec le liquide amniotique, présente de nombreuses

ADRESSE

Cl. Blanchet-Bardon : médecin des hôpitaux.
Clinique des maladies cutanées (Pr Louis Dubertret), hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France.

villosités. Ces cellules sont attachées entre elles et aux cellules de la couche intermédiaire grâce à des desmosomes. La fonction principale du périderme est ainsi de permettre les échanges entre le fœtus et le liquide amniotique.

Les couches plus profondes de l'épiderme sont constituées :

- d'une couche de cellules basales, cubiques, apparaissant claires en ultrastructure du fait de leur pauvreté en glycogène,
- de trois couches de cellules intermédiaires riches en glycogène et en filaments de kératine.

C'est à partir de la couche intermédiaire que se développeront les couches épineuse, granuleuse et cornée. Cette période est caractérisée par la présence de cellules granuleuses contenant des grains de kératohyaline, observées uniquement au niveau des œstium folliculaires alors que la kératinisation n'a pas encore commencé au niveau de l'épiderme interfolliculaire.

L'apparition des follicules pileux et des cheveux se fait selon une direction cranio-caudale. Les follicules pileux sont bien développés à vingt semaines. Cependant, les infundibulum pileux traversent parfois l'épiderme de façon presque horizontale, donnant ainsi sur les coupes un aspect anormal de longues stries d'épiderme kératinisé qu'il ne faut pas confondre avec un début de kératinisation interfolliculaire.

Au terme de la fœtoscopie, la zone de jonction dermo-épidermique est complètement formée. Tous les composants de la zone de jonction dermo-épidermique sont présents : les hémidesmosomes avec leur plaque dense sous-hémidesmosomiale dans la *lamina lucida*, les fibrilles d'ancrage, les fibres d'ancrage et les microfibrilles encore appelées fibres oxytalanes.

Enfin, les techniques d'immunofluorescence permettent de mettre en évidence à cet âge les différents antigènes de la zone de jonction dermo-épidermique. L'antigène de la pemphigoïde bulleuse apparaît dès le troisième mois de la vie intra-utérine, ainsi que la laminine, le collagène de type IV et celui de type VII, la fibronectine.

Les mélanocytes sont présents au niveau de l'épiderme interfolliculaire

mais ne comportent le plus souvent que des mélanosomes de stades II et III. Au niveau du bulbe pileux, en revanche, les mélanocytes sont mûrs et comportent de nombreux mélanosomes de stade IV. Le derme étant encore très immature, il n'est pas possible de distinguer le derme papillaire du derme réticulaire. Quant aux fibres élastiques présentes à ce terme, il est pratiquement impossible de les reconnaître histologiquement par leur structure et leur organisation.

Les glandes sébacées sont fonctionnelles dès la 13^e-15^e semaine de gestation et participent chez le fœtus à la formation du *vernix caseosa*.

Ce n'est que plus tardivement, à la fin du 5^e mois de gestation, que les glandes eccrines se développent respectivement aux régions palmo-plantaire et aux régions axillaires.

Fœtoscopie

La fœtoscopie pour diagnostic anténatal par biopsie cutanée fœtale est réalisée entre la 19^e et la 22^e semaine de gestation. Elle est obligatoirement précédée d'une échographie qui précisera l'âge gestationnel, la viabilité fœtale, le nombre de fœtus, la localisation du placenta, la position du fœtus. Par ailleurs, cette fœtoscopie est faite sous contrôle échographique continu et en temps réel, ce qui permet une meilleure localisation et facilite le prélèvement. Le fœtoscope utilisé est un endoscope rigide comportant un éclairage par fibre optique transmettant la lumière à la cavité amniotique. Le fœtoscope est introduit à l'intérieur de la cavité amniotique à l'aide d'un trocart et d'une canule. La canule possède une entrée en Y permettant l'introduction d'une aiguille très fine pour l'utilisation d'une pince à biopsie qui permet d'obtenir des prélèvements de 1 mm³. Le siège des biopsies est déterminé le plus souvent suivant la maladie à rechercher. Il est pratiqué en moyenne trois prélèvements par fœtus et les biopsies sont observées à la loupe binoculaire, permettant de préciser si les prélèvements sont bien de la peau [4].

Principales indications des diagnostics anténatals par fœtoscopie et microscopie électronique

• Diagnostic anténatal des épidermolyses bulleuses héréditaires

Comme le montre le *Tableau 1*, toutes les épidermolyses bulleuses décrites ont des marqueurs suffisants pour assurer un diagnostic anténatal fiable. Cependant, les indications doivent être discutées, d'une part, avec la famille et, d'autre part, selon les règles d'éthique. Les deux diagnostics anténatals demandés le plus communément dans notre série sont celui de l'épidermolyse bulleuse jonctionnelle létale d'Herlitz et celui de l'épidermolyse bulleuse récessive dystrophique d'Hallopeau-Siemens [5-7].

- Épidermolyse bulleuse létale jonctionnelle d'Herlitz (figure 1)

C'est la plus grande indication du fait de la létalité de la maladie avec un espoir de vie n'excédant pas une année. Le marqueur ultrastructural pour le diagnostic anténatal est l'absence ou la dysplasie des hémidesmosomes au niveau de la zone de jonction dermo-épidermique. Cela aboutit à un décollement au niveau de la *pars lucida* qui peut être visible sur les biopsies de peau après fœtoscopie. L'anticorps monoclonal GB3 qui reconnaît la nicéine n'est pas utilisé en routine pour le diagnostic anténatal car l'immunofluorescence avec le GB3 peut être positive dans certaines épidermolyses bulleuses jonctionnelles comme les non-létales et celles associées à une sténose du pylore. La plupart des familles françaises n'ayant pas encore été étudiées par le GB3, il nous a semblé plus sûr de nous tenir à l'ultrastructure dont le marqueur vaut pour toutes les hypoplasies des hémidesmosomes [8].

- Épidermolyses bulleuses récessives dystrophiques type Hallopeau-Siemens (figure 2)

Ces types d'épidermolyse bulleuse représentent un large spectre clinique où se retrouvent un certain nombre de dénominations communes dès la première enfance : synéchie des extrémités, atteinte muqueuse, sténose de l'œsophage, retard staturo-pondéral, anémie inflammatoire. Le décès peut survenir à tout moment par septicémie et, secondairement, dès la deuxième décennie, par dénutrition, altération de l'état général ou épithélioma spinocellulaire sur plaies ou

RÉFÉRENCES

1. Valenti C. Endoamniocentesis and fetal biopsy: a new technique. *Am J Obstet Gynecol* 1972 ; 114 : 561-4.
2. Holbrook KA, Hoff MA. Structure of the developing human embryonic and fetal skin. *Semin Dermatol* 1984 ; 3 : 185-202.
3. Holbrook KA, Odland GF. Regional development in the human epidermis in the first trimester embryo and the second trimester fetus (ages related to the timing of the amniocentesis and fetal biopsy). *J Invest Dermatol* 1980 ; 74 : 161-8.
4. Rodeck CH. Fetoscopy guided by real time ultrasound for pure fetal blood samples, fetal skin samples and examination of fetus *in utero*. *Br J Obstet Gynaecol* 1980 ; 87 : 449-56.
5. Blanchet-Bardon CI, Dumez Y, Naz-zaro V, Mimos C, Puissant A. Le diagnostic anténatal des épidermolyses bulleuses héréditaires. *Ann Dermatol Venerol* 1987 ; 114 : 525-39.
6. Anton-Lamprecht I. Prenatal diagnosis of genetic disorders of the skin by means of electron microscopy. *Hum Genet* 1981 ; 59 : 392-405.
7. Fine JD, Bauer EA, Briggaman RA, Carter DM, Eady RAJ, Esterly NB, Holbrook KA, Hurwitz S, Johnson L, Lin A, Pearson R, Sybert VP. Revised clinical and laboratory criteria of subtypes of inherited epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 1991 ; 24 : 119-35.
8. Verrando P, Blanchet-Bardon CI, Pisani A, Thomas L, Cambazard F, Eady RAJ, Schofield O, Ortonne J-P. Monoclonal antibody GB3 defines a widespread defect of several basement membranes and a keratinocyte dysfunction in patients with lethal junctional epidermolysis bullosa. *Lab Invest* 1991 ; 64, 1 : 85-92.
9. Hovnanian A, Duquesnoy P, Blanchet-Bardon CI, Knowlton RG, Amsellem S, Lathrop M, Dubertret L, Uitto J, Gossens M. Genetic linkage of recessive dystrophic epidermolysis bullosa to the VII collagen gene. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 1032-6.

hyperkératoses chroniques. Le marqueur du diagnostic postnatal et prénatal de ce type d'EB est l'absence ou la dystrophie des fibres d'ancrage constituées de collagène VII. L'EB dystrophique d'Hallopeau-Siemens a été récemment localisée sur le chromosome III au niveau du gène du collagène VII [9].

- *Quel est l'avenir ?*

Les travaux sur la BM600 ou nicéine vont rapidement aboutir à un diagnostic anténatal plus précoce (voir l'article de G. Meneguzzi et al., p. 387 de ce numéro). La localisation de l'épidermolyses bulleuse dystrophique récessive d'Hallopeau-Siemens sur le chromosome III et la recherche des mutations permettent dès maintenant

un diagnostic précoce à 10 semaines par biopsie de trophoblaste. La double localisation de l'épidermolyses bulleuse herpétiforme de Dowling-Meara sur les chromosomes 12 à 17 laisse espérer également un diagnostic précoce dès que les familles à risque auront pu être étudiées [10-11].

• Troubles de la kératinisation

Les troubles de la kératinisation sont définis par une desquamation permanente de la peau associée ou non à un érythème et à d'autres anomalies générales.

- *Fœtus Arlequin*

Le fœtus Arlequin a été le premier diagnostic anténatal décrit parmi les troubles de la kératinisation [12]. Le

Tableau I			
CLASSIFICATION DES ÉPIDERMOLYSES BULLEUSES CONGÉNITALES			
Épidermolyses bulleuses simples intra-épidermiques		Clivage couche basale	
Weber Cockayne	AD	Mains et pieds	Agrégation anormale des tonofilaments
Koebner	AD	Généralisée	
Dowling Meara	AD	Généralisée, hyperkératose	
Ogna	AD	Uniquement enregistrée en Scandinavie	
Avec pigmentation, létale	AR	Probablement syndrome de Kindler	
Syndrome de Kallin	AR	Localisée avec hypodontie	
Avec dystrophie musculaire	AR	Myasthénie congénitale	
Mendes Da Costa	XR	Extrémités - alopecie	
Superficielle	AD	Peeling skin syndrome	
Épidermolyses bulleuses jonctionnelles		Absence ou dysplasie des hémidesmosomes	
Herlitz	AR	Généralisée, létale	
Non létale	AR	Généralisée, non létale	
Inversée	AR	Dans les plis	
Localisée	AR	Mains, pieds, pré-tibiale	
Progressive	AR	Non congénitale	
Cicatricielle	AR	Décollement œsophagien	
Épidermolyses bulleuses dystrophiques dominantes		Absence ou dystrophie des fibres d'ancrage	
Cockayne Touraine	AD	Généralisée	
Pasini	AD	Papules albopapuloïdes	
Localisée	AD	Acrale	
Pré-tibiale	AD	Symétrique	
Transitoire du nouveau-né	AD	Guérison complète	
Épidermolyses bulleuses dyotrophiques récessives		Absence ou dystrophie fibres d'ancrage	
Hallopeau-Siemens	AR	Sévère	
Localisée	AR	Acrale	
Mitis	AR	Généralisée, non sévère	

AR : autosomique récessif. AD : autosomique dominant. XR : récessif lié à l'X.

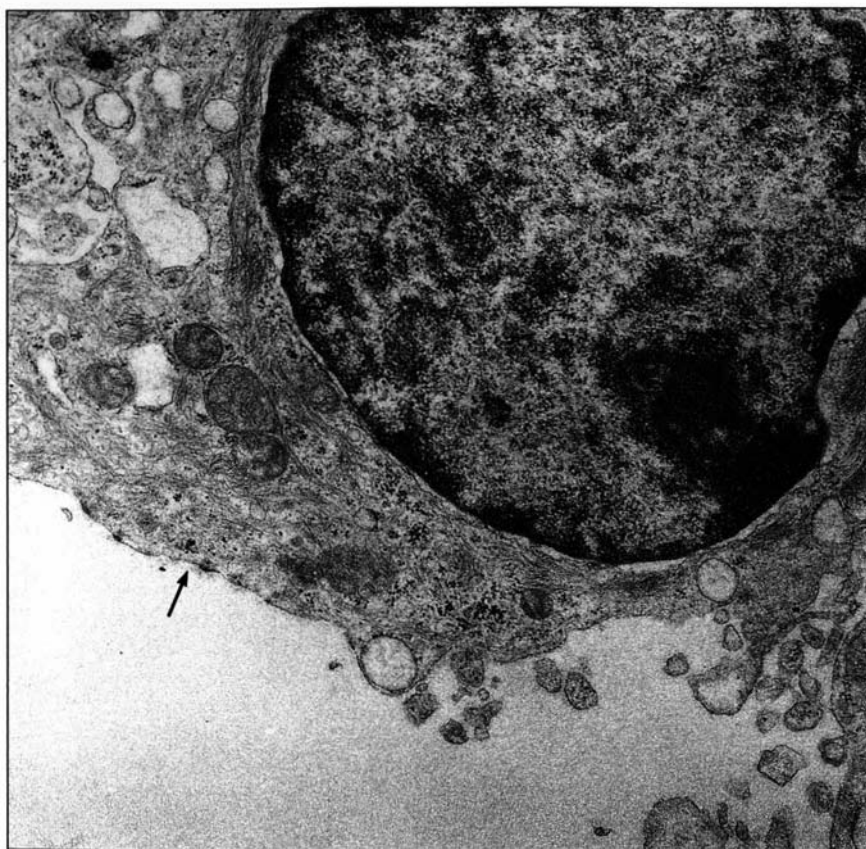


Figure 1. **Épidermolyse bulleuse létale d'Herlitz.** Peau décollée lors du prélèvement. Noter les hémidesmosomes dysplasiques. ($\times 30\,000$.)

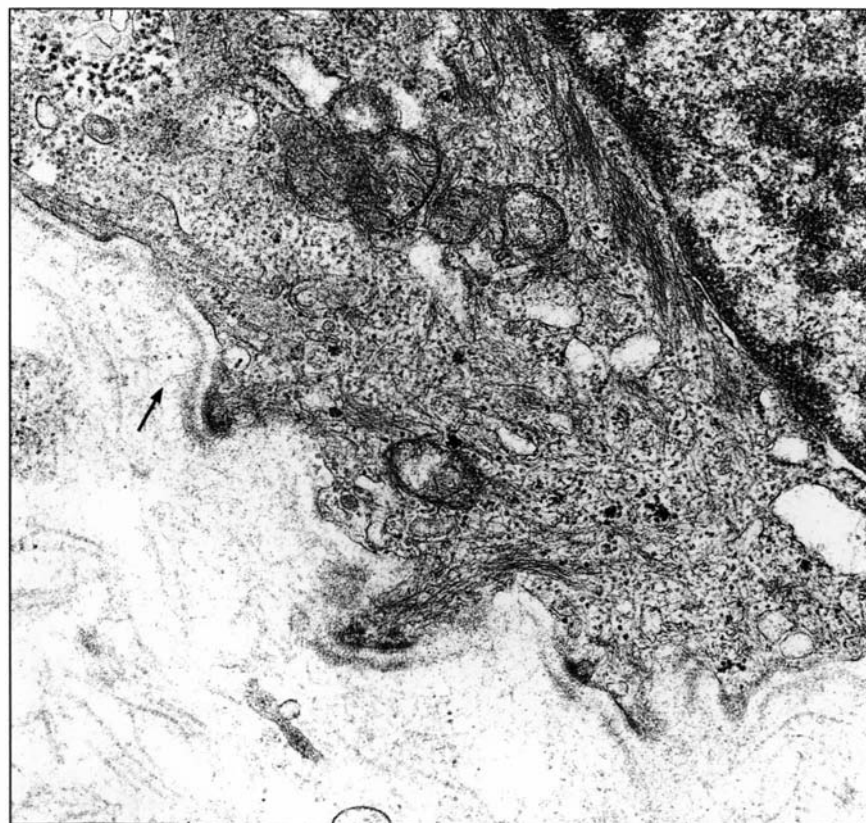


Figure 2. **Épidermolyse bulleuse récessive dystrophique.** Peau non décollée. Noter l'absence de fibres d'ancrage. ($\times 20\,000$.)

RÉFÉRENCES

10. Lane EB, Rugg EL, Navsaria H, Leigh IM, Hcagerty AHM, Ishida-Yamamoto A, Eady RAJ. A mutation in the conserved helix termination peptide of keratin 5 in hereditary skin blistering. *Nature* 1992 ; 356 : 244-6.
 11. Coulombe PA, Hutton ME, Letai A, Hebert A, Paller AS, Fuchs E. Point mutations in human keratin 14 genes of epidermolysis bullosa simplex patients : genetic and functional analyses. *Cell* 1991 ; 66 : 1301-11.
 12. Arnold ML, Anton-Lamprecht I. Problems in prenatal diagnosis of the ichthyosis congenital group. *Hum Genet* 1985 ; 71 : 301-11.
 13. Arnold ML, Anton-Lamprecht I. Prenatal diagnosis of epidermal disorders. *Curr Probl Dermatol* 1987 ; 16 : 120-8.
 14. Bakharev VA, Aivazyana AA, Karetnikova NA, Mordovtsev VN, Yantovsky YuR. Fetal skin biopsy in prenatal diagnosis of some genodermatoses. *Prenat Diagn* 1990 ; 10 : 1-12.
 15. Holbrook EB, Willey AM. Abortions because of unavailability of prenatal diagnosis. *Lancet* 1981 ; 2 : 936.
 16. Holbrook KA, Dale BA, Sybert VP, Sagebiel RW. Epidermolysis hyperkeratosis : Ultrastructure and biochemistry of skin and amniotic fluid cells from two affected fetuses and a newborn infant. *J Invest Dermatol* 1983 ; 80 : 222-7.
 17. Cheng J, Syder AJ, Yu QC, Letai A, Paller AS, Fuchs E. The genetic basis of epidermolysis hyperkeratosis : a disorder of differentiation-specific epidermal keratin genes. *Cell* 1992 ; 70 : 811-9.
- fœtus Arlequin est une ichtyose grave, marquée dès la naissance par une hyperkératinisation massive quadrillée de fissures profondes, d'où le nom de fœtus Arlequin. Il existe également un ectropion* et un éclabion*. Le fœtus Arlequin est incompatible avec la vie. Le marqueur ultrastructural le plus fiable est la présence d'un épaissement anormalement précoce des membranes cytoplasmiques des couches superficielles de l'épiderme et la présence de vésicules cerclées d'une membrane épaisse. Mais, cette hyperkératose précoce et importante, qui a été parfois observée à 22 semaines, ne peut être retrouvée qu'à 24 semaines du fait de l'hétérogénéité de cette maladie.
- *Bébé collodion et ichtyoses congénitales*
- Le bébé collodion est un aspect clinique à la naissance : le nouveau-né est entouré d'une membrane collodionnée traversée par les cheveux et éversant tous les orifices. Cet état clinique à la naissance ne préjuge pas de l'évolution ultérieure : ichtyose lamellaire, érythrodermie congénitale ichtyosiforme sèche, etc.
- Au début du diagnostic anténatal par fœtoscopie et microscopie électronique, nous pensons qu'à l'instar du fœtus Arlequin où avait été décrite une kératinisation très précoce, le syndrome du bébé collodion (hyperkératinisation présente dès la naissance) pourrait être diagnostiqué par la constatation d'une hyperkératinisation entre 20 et 22 semaines de gestation. L'expérience nous a montré assez rapidement que ce marqueur ultrastructural n'était pas suffisant pour établir un diagnostic fiable du syndrome du bébé collodion. Donc, depuis quelques années, un certain nombre de difficultés ont été rapportées dans l'élaboration du diagnostic anténatal des ichtyoses congénitales [13]. Ces difficultés sont dues essentiellement au développement tardif de la kératinisation chez le fœtus normal, vers la 24^e semaine de gestation. Ainsi, certains auteurs [14] ont axé leur diagnostic anténatal sur la recherche d'anomalies morphologiques au niveau des follicules pileux où la kératinisation est plus précoce :

* Voir glossaire, ci-contre.

* GLOSSAIRE *

Ectropion : éversion des paupières surtout inférieures.

Eclabion : éversion des lèvres.

Maladie de Fabry : récessive liée à l'X. Déficit en γ -galactosidase A. Touche principalement la peau (angiokératome), le rein (insuffisance rénale), le cerveau (hémorragie cérébrale).

Anémie de Fanconi : Autosomique récessive. Syndrome d'instabilité chromosomique. Pancytopenie, leucémie, hyperpigmentation, hypoplasie génitale et microcéphalie.

Syndrome de Farber ou Lipogranulomatose : autosomique récessif. Déficit en céramidase. Infiltration généralisée des organes dont la peau par un granulome histiocytome.

Syndrome de Menkes : récessif lié à l'X, Kinky hair (cheveux crépus), peau épaisse et sèche. Profonde détérioration neurologique progressive avec hypertonie, épilepsie... Diagnostic anténatal par démonstration d'incorporation augmentée du cuivre dans les cellules amniotiques cultivées.

Mucopolidose de type II ou syndrome de Leroy I. Cell : autosomique récessif. Déficit en N-acétyl glucosamine 1 phosphotransférase. Hypertrophie gingivale, limitation articulaire, peau épaisse, scléreuse.

Maladie de Wolman ou Xanthomatose familiale primitive : autosomique récessive. Déficit en lipase acide lysosomiale. Infiltration généralisée des organes y compris la peau par des cellules spumeuses contenant des triglycérides et du cholestérol.

Syndrome d'Ehler-Danlos de type VI : autosomique récessif. Déficit en lysyl hydroxylase. Laxité ligamentaire, peau hyperextensible, anomalies oculaires. Kératocome.

Fucosidose : autosomique récessif. Déficit en α -fucosidase. Retard mental et moteur sévère. Multiples télangiectasies.

Maladie de Gunther ou porphyrie érythropoïétique congénitale : autosomique récessif. Déficit en uroporphyrinogène III synthétase. Urines rouges. Photosensibilité. Cicatrices.

Maladie de Refsum : autosomique récessif. Déficit en oxydase de l'acide phytanique. Polynévrite. Rétinite pigmentaire, signes cérébelleux, ichtyose.

20-21 semaines de gestation. Cependant, là encore, il ne s'agit pas d'un marqueur suffisamment spécifique puisqu'il est rapporté la naissance d'un enfant atteint d'érythrodermie congénitale ichtyosiforme sèche chez lequel aucune anomalie de structure des follicules pileux ou de l'épithélium interfolliculaire n'a été détectée à 20 semaines de gestation. Plusieurs facteurs interviennent probablement dans les faux diagnostics : la mauvaise localisation du site biopsique, l'hétérogénéité des maladies, des expressions cliniques et des variations individuelles dans le moment du début de la kératinisation [15]. La localisation du site biopsique doit tenir compte du gradient cranio-caudal de différenciation, mais, en plus, il semble que la kératinisation de l'épiderme interfolliculaire commence par petites zones sur toute la surface du corps. Ainsi, il est possible d'obtenir chez le même fœtus des biopsies où il existe une kératinisation continue ou d'autres où la kératinisation n'a pas encore commencé [14]. Cela incite donc à être extrêmement prudent en matière de diagnostic anténatal des troubles de la kératinisation et en particulier du syndrome du bébé collodion.

- Érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse

L'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse est marquée dès la naissance par un aspect de bébé ébouillanté, érythémateux avec décollements cutanés. Ce n'est que dans la deuxième enfance qu'une importante hyperkératose s'installe, toujours associée à une fragilité cutanée. Le marqueur ultrastructural permettant le diagnostic est la cytolysé des kératinocytes par rupture du complexe fonctionnel desmosomes-tonofilaments et l'agrégation anormale des tonofilaments en mottes cytoplasmiques et en écorces périnucléaires. Entre 20 et 22 semaines de gestation, ce diagnostic anténatal par biopsie cutanée du fœtus peut être délicat car l'agrégation des tonofilaments ne peut pas encore s'être produite et la cytolysé peut ressembler à un artefact de fixation, en particulier à la dissolution du glycogène dans les solvants utilisés [16].

L'érythrodermie congénitale ichtyosi-

forme bulleuse a été récemment localisée par deux équipes différentes au niveau du gène de la kératine 1 et de la kératine 10 [17-18].

- Trichothiodystrophie

Maladie autosomique récessive caractérisée par des cheveux cassants avec un contenu en protéines soufrées réduit, un retard mental et staturo-pondéral, la trichothiodystrophie peut être associée à une ichtyose congénitale. Dans le cas où l'étude de la réparation de l'ADN par trophoblaste n'est pas probante, un diagnostic anténatal peut être établi par biopsie du cuir chevelu et polarisation du cheveu fœtal montrant l'aspect en « queue de tigre » spécifique [19].

- Dysplasie ectodermique anhydrotique de Christ-Siemens-Touraine

Cette affection est une génodermatose liée à l'X. Le diagnostic anténatal ne peut donc intéresser que les garçons. Le diagnostic anténatal peut se gérer de deux façons : (1) *par fœtoscopie et biopsie de peau du fœtus* à 20 semaines avec étude du follicule pilo-sébacé qui est absent dans cette maladie, les glandes sudorales ne pouvant pas être prises en considération car non développées au terme de la fœtoscopie. Ce diagnostic tardif n'est réservé qu'aux familles non informatives ou qui n'ont pu être étudiées en génétique moléculaire ; (2) *en génétique moléculaire par biopsie de trophoblaste* chez les familles préétudiées et informatives.

• Troubles pigmentaires

Leur diagnostic n'est accessible que par l'intermédiaire du mélanocyte du bulbe pileux. On utilise donc des biopsies du cuir chevelu étant donné l'abondance des bulbes pileux. Nous pouvons ainsi diagnostiquer *in utero* l'albinisme tyrosinase négatif et surtout des maladies immuno-hématologiques associant un albinisme partiel et un déficit de l'immunité telles que la maladie de Chediak-Higashi et la maladie de Gricelli.

- Albinisme tyrosinase négatif

Cet albinisme est caractérisé par un défaut de pigmentation cutanée oculaire entraînant une acuité visuelle très perturbée et le risque de cancer cutané par défaut de photoprotection. Le marqueur ultrastructural est l'absence de mélanosomes des stades

III et IV dans les mélanocytes du bulbe pileux [20]. Une réaction à la Dopa en microscopie électronique peut être également pratiquée sur l'épiderme interfolliculaire [21].

- Syndrome de Chediak-Higashi

Cette affection est un albinisme partiel avec reflet métallique des cheveux. Il s'agit d'une anomalie généralisée des granules qui sont géants. La gravité de la maladie repose sur un déficit de l'immunité qui est létal avec décès par phase d'accélération dans la première décennie. Le diagnostic anténatal repose sur l'étude des mélanosomes qui, lors des diagnostics positifs, sont géants, à la fois dans le mélanocyte du bulbe pileux et dans la tige pileuse. Une étude des granules des cellules des lignées blanche et plaquettaire peut également être faite. Le diagnostic le plus pratique de la maladie de Chediak-Higashi actuellement est l'étude du cheveu en microscopie optique à la recherche des mélanosomes géants [22].

Autres moyens de diagnostic anténatal pratique pour certaines maladies génétiques à expression cutanée

Étude de la réparation de l'ADN après biopsie de trophoblaste

- Xeroderma pigmentosum

Le *Xeroderma pigmentosum* est une maladie autosomique récessive très fréquente dans les pays d'Afrique du Nord. Les enfants décèdent très tôt de multiples épithéliomas spinocellulaires invasifs et de mélanomes malins. Le diagnostic anténatal fut initialement pratiqué sur amniocytes cultivés et irradiés aux UV après amniocentèse à 16 semaines. Actuellement, ce diagnostic anténatal est assuré par Alain Sarasin (IGR, Villejuif, France) sur estimation du niveau de réparation de l'ADN sur biopsie de trophoblaste prélevé à 10 semaines de gestation [23].

- Trichothiodystrophie avec photosensibilité

Les patients atteints de cette grave génodermatose associant anomalies pileuses, retards staturo-pondéral et

RÉFÉRENCES

18. Compton JG, DiGiovanna JJ, Santucci SK, Kearns KS, Amos CI, Abangan DL, Korge BP, McBride OW, Steinert PM, Bale SJ. Linkage of epidermolytic hyperkeratosis to the gene cluster on chromosome 12q. *Nature Genet* 1992 ; 1 : 301-5.
19. Sarasin A, Blanchet-Bardon CI, Renault G, Lehmann A, Arlett C, Dumez Y. Prenatal diagnosis in a subset of trichothiodystrophy patients defective in DNA repair. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 485-91.
20. Eady R, Gunner D, Garner A, Rodeck C. Prenatal diagnosis of oculocutaneous albinism by electron microscopy of fetal skin. *J Invest Dermatol* 1983 ; 80 : 210-2.
21. Shimizu H, Ishiko A, Kikuchi A, Akiyama M, Suzumori K, Nishikawa T. Prenatal diagnosis of tyrosinase-negative oculocutaneous albinism. *Lancet* 1992 ; 340 : 739-40.
22. Blanchet-Bardon CI, Durandy A, Breton-Gorius J, Nazzaro V, Guigand D, Civatte J, Griscelli C. Diagnostic anténatal de la maladie de Chediak-Higashi. *Ann Dermatol Venerol* 1988 ; 115 : 258.
23. Sarasin A, Renault G, Blanchet-Bardon CI, Boue J, Dumez Y. Le *Xeroderma pigmentosum*, caractéristiques cliniques, génétiques et cellulaires. Développement d'un test anténatal. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 608-17.
24. Sarasin A, Blanchet-Bardon CI, Renault G, Lehmann A, Arlett C, Dumez Y. Prenatal diagnosis in a subset of trichothiodystrophy patients defective in DNA repair. *Br J Dermatol* 1992 ; 127 : 485-91.
25. Sybert VP, Holbrook KA, Levy M. Prenatal diagnosis of severe dermatologic diseases. *Adv Dermatol* 1992 ; 7 : 179-209.

mental, ont un taux de réparation de l'ADN réduit de façon similaire à ce qui est retrouvé dans le *Xeroderma pigmentosum*. Cette maladie peut donc également bénéficier d'un diagnostic anténatal par biopsie de trophoblaste à 10 semaines et étude de la réparation de l'ADN [24].

Dosage enzymatique sur biopsie de villosités choriales ou liquide amniotique [25]

Cette technique est opérationnelle dans certaines maladies génétiques à expression cutanée telles que la maladie de Fabry, les syndromes de Farber et de Hunter, la mucopolidose de type II, la maladie de Wolman.

Amniocentèse et culture des cellules amniotiques [25]

Ces deux examens sont un outil de diagnostic anténatal de certaines maladies génétiques à expression cutanée telles que le syndrome d'Ehler-Danlos de type VI, la fucosidose, la maladie de Gunther, la maladie de Refsum, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Menkes.

L'avenir

L'avenir est déjà là, la liste des génodermatoses localisées sur la carte du génome humain s'allonge de semaine en semaine. Nous pensons que très rapidement, dans des génodermatoses graves comme certaines épidermolyse bulleuses et l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, des diagnostics anténatals précoces à 10 semaines de gestation par biopsie de trophoblaste et génétique moléculaire seront possibles. La technique tardive par fœtoscopie et microscopie électronique restera toujours opérationnelle pour les familles non informatives ou qui n'auront pu être étudiées ■

Summary

Prenatal diagnosis of genodermatoses

The rapid development of techniques available for fetal examination and tissue sampling, coupled with novel methods for enzymological, cytogenetic and DNA analysis has enabled the intra-uterine detection of fetal skin disorders to become an integral part of the management of several genetic skin diseases. The relevance of new prenatal diagnostic methods to genetic diseases with major cutaneous manifestations is still largely limited to the detection of structural abnormalities in fetal skin biopsies (epidermolysis bullosa, keratinization disorders, pigmentation disorders). But the enormous advances in molecular biology of the epidermolysis bullosa group and the epidermolytic hyperkeratosis will soon allow identification of affected fetuses and possibly carriers.

TIRÉS A PART

CI. Blanchet-Bardon.