

Les formes atténuées de la mucoviscidose : génétique - suivi prolongé nécessaire

Mild cystic fibrosis: Genetics - extending follow-up is necessary

D. Gaillard ^{a,*}, C. Clavel ^b, K. Bessaci-Kabouya ^c, M. Abély ^c

^a Inserm U903, service de génétique et biologie de la reproduction, UFR médecine, CHU de Reims, 51092 Reims cedex, France

^b Inserm U903, laboratoire Pol-Bouin, unité de biologie cellulaire, UFR médecine, CHU de Reims, 51092 Reims cedex, France

^c Inserm U903, service de pédiatrie A, CRCM, CHU de Reims, 51092 Reims cedex, France

Disponible sur Internet le 31 janvier 2009

Résumé

Le diagnostic des formes atténuées de mucoviscidose est avant tout clinique, évoqué sur une atteinte respiratoire modérée ou l'absence d'insuffisance pancréatique externe, et s'appuie sur des examens biologiques. Le test de la sueur n'est pas toujours concluant ; l'étude de la différence de potentiel nasal transépithélial et l'analyse moléculaire du gène *CFTR* permettent de confirmer le diagnostic. Un suivi régulier dans un centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose (CRCM) est indispensable. Le génotype, en particulier en période néonatale, ne peut pas être utilisé pour prédire l'évolution individuellement. De nombreux paramètres interviennent, en particulier l'environnement, la prise en charge et le suivi qui doivent être systématiques et prolongés. Une consultation de génétique doit être recommandée aux parents pour leur proposer une analyse du gène *CFTR*, afin d'orienter au mieux le conseil génétique et d'identifier avec eux les membres de la famille qu'il est souhaitable d'informer, en particulier en cas de projet parental. La recherche du statut d'hétérozygote chez les apparentés, en vue d'un diagnostic prénatal, n'est pas recommandée pour toutes les mutations. © 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The diagnosis of mild cystic fibrosis is first suspected on mild lung disease or absence of pancreatic insufficiency and is assessed by biological analysis. The sweat test is not always conclusive. The nasal potential difference and molecular analysis of *CFTR* gene allow confirming diagnosis. A regular follow-up in cystic fibrosis clinical centre is essential all life long. The genotype, especially during neonatal period, cannot be used to predict individually the course of the disease. Genetic counselling must be recommended to the parents in order to propose an analysis of *CFTR* gene to give the appropriate genetic counselling and to consider with them which family members could be concerned, especially in the event of parental project. The research of heterozygote status in related for prenatal diagnosis is not recommended for all mutations.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots clés : CFTR ; Test de la sueur ; Mucoviscidose ; R117H

I. INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie génétique grave des sujets caucasiens, caractérisée, dans sa forme classique, par des infections bronchopulmonaires dès les premiers mois de vie, associées à des anomalies digestives, pancréatiques et à une

* Auteur correspondant. Service de génétique HMB, CHU Reims, 51092 Reims cedex, France

Adresse e-mail : dgaillard@chu-reims.fr (D. Gaillard).

croissance staturopondérale médiocre. Cette dénomination française est liée au caractère visqueux du mucus bronchique, tandis que le terme anglo-saxon *Cystic fibrosis* (CF) fait référence aux lésions de fibrose kystique du pancréas décrites initialement chez de jeunes enfants décédés.

Le diagnostic clinique s'appuie depuis les années 1950 sur le test de la sueur, mettant en évidence une sécrétion anormalement élevée de chlorure dans la sueur, supérieure à 60 mmol/l pour les formes classiques [1]. Les formes atténuées sont plus difficiles à diagnostiquer cliniquement, avec des troubles respiratoires plus larvés, repérés plus tardivement, sans troubles digestifs majeurs et des tests de la sueur d'interprétation difficile, restant souvent dans les limites de la normale.

2. DÉFINITION

Le gène *Cystic fibrosis conductance transmembrane regulator* (CFTR) [2] a été identifié en 1989 ; aussi appelé ABCC7, il est localisé sur le bras le long du chromosome 7 (7q31) et comprend 27 exons. Ce gène code pour une protéine transmembranaire (CFTR), décrite en 1990, qui fait partie de la famille des transporteurs membranaires de type ATP-binding-cassette (ABC) et permet un transport actif après hydrolyse d'ATP. Cette protéine, localisée à la partie apicale des cellules glandulaires et des cellules ciliées, joue un rôle de canal pour les chlorures, avec de nombreuses interactions avec d'autres canaux pour les ions chlorures calciques et surtout sodiques (ENaC).

La protéine CFTR comprend deux domaines transmembranaires, TM1 (exons 1–8) et TM2 (exons 14–18) : un premier domaine de fixation à l'ATP (NBF1 [exons 9–12]), un domaine régulateur R codé par le seul exon 13 et un deuxième domaine NBF2 (exons 19–21). Actuellement, plus de 1500 variations de séquences ont été rapportées, mais elles ne sont pas toutes délétères. Certaines sont dites neutres ; le rôle pathogène de quelques-unes reste encore à déterminer, mais il existe un consensus pour retenir trois catégories de mutations ou variations de séquence délétères [3] :

- mutations CF, dites sévères (ou CF classiques), observées dans les formes classiques de mucoviscidose. C'est le cas de la mutation F508del (anciennement ΔF 508), qui est la plus fréquente et correspond à la perte du triplet CTT dans l'exon 10 codant pour la phénylalanine. Elle s'observe dans 80 à 90 % des patients du nord-ouest de l'Europe et sa fréquence diminue en se rapprochant du sud-est [4,5] ;
- mutations CF, dites modérées (ou CF large spectre), retrouvées sur les deux allèles des patients présentant une forme de mucoviscidose atténuée [6], voire sur les patients présentant une forme paucisymptomatique, comme l'absence bilatérale de canal déférent (ABCD) ;
- mutations, dites CFTR-RD (CFTR-related disorder), dont l'effet délétère reste modéré, tel que dans la forme fruste de mucoviscidose [7], ou limité à un organe (monosymptomatique), comme l'ABCD, la rhinosinusite, l'aspergillose bronchopulmonaire allergique, la cholangite sclérosante ou autres.

Ces trois catégories de mutations semblent plus représentatives des conséquences cliniques que les cinq classes initialement décrites en tenant compte de l'anomalie structurale et/ou fonctionnelle de la protéine [3].

En cas de mucoviscidose, une mutation est retrouvée sur chacun des deux allèles CFTR. Lorsque la variation de séquence est la même sur chaque allèle, le sujet est dit homozygote ; lorsqu'il s'agit de deux mutations différentes, quelle que soit leur catégorie, le patient est dit hétérozygote composite.

Le génotype des formes atténuées de mucoviscidose peut correspondre à l'association d'une variation de séquence CF classique sur l'un des allèles et d'une mutation CF modérée sur l'autre allèle, ou à l'association de deux mutations CF modérées sur les deux allèles. Mais il existe de rares cas où deux mutations sévères, à l'origine d'un défaut de clairance mucociliaire évident in vitro, se traduisent cliniquement par une mucoviscidose atténuée. Des gènes modificateurs, comme *STATH*, codant pour la statherine, protéine liée au calcium ayant des propriétés antibactériennes, ou *ADIPOQ*, codant pour l'adiponectine, à propriétés anti-inflammatoires, ont été décrits pour quelques cas [8]. Il est bien sûr important de répertorier ces observations pour pouvoir analyser les facteurs épigénétiques, génétiques, thérapeutiques ou environnementaux pouvant être impliqués.

Pendant des années, le diagnostic de mucoviscidose a été clinique et le génotype n'était demandé que pour confirmer le diagnostic pour les formes atténuées ou atypiques et orienter au mieux le conseil génétique pour la famille. Depuis 2002, le dépistage néonatal est réalisé dans toutes les régions de France, ce qui conduit à une démarche inverse pour le raisonnement médical : comment suivre et traiter au mieux un enfant en connaissant son génotype, sachant que le génotype CFTR peut être évocateur, mais ne peut jamais prédire avec certitude l'évolution individuelle [9].

3. COMMENT REPÉRER LES FORMES ATTÉNUÉES DE MUCOVISCIDOSE EN PÉRIODE NÉONATALE ?

En France, tout nouveau-né bénéficie actuellement d'un prélèvement sanguin sur papier buvard pour étudier le taux de trypsine par immunoréaction (TIR). Un taux supérieur à 65 mmol/l conduit à l'étude systématique de 30 mutations du gène CFTR. Dans ce contexte, le génotype peut être évocateur d'une forme atténuée si l'enfant porte une mutation CF modérée sur chacun des allèles ou une mutation CF sévère sur l'un et une modérée sur l'autre [3]. Parmi les variations de séquence identifiées en période néonatale par le kit Élucigène® CF30, plusieurs sont reconnues comme ayant un effet modéré, comme R117H, R334W, R2789 + 5G > A, 3272-26A > G, 3849 + 10kbC > T [7,9,10], voire variable, notamment G85E, A455E [3] ; les 23 autres mutations sont reconnues comme sévères. Toutefois, les corrélations entre le génotype et le phénotype ne sont pas fiables pour un sujet donné et, dans certains cas, une seule mutation est retrouvée, voire aucune. Il est donc indispensable de s'appuyer sur la clinique et sur les tests biologiques. L'atteinte respiratoire modérée peut être

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4149234>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4149234>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)