

## Dépistage néonatal de la mucoviscidose

La mucoviscidose est la plus commune des maladies héréditaires et parmi les plus sévères. Elle touche environ 1 nouveau-né sur 2 500 en Europe.

Le dépistage néonatal de cette redoutable maladie, pour laquelle l'espérance de vie est en moyenne de 30 ans, par la mesure du trypsinogène immunoréactif sur des taches de sang sur papier buvard séché, a été longuement discuté et a fini par s'imposer.

Un article récent du *Lancet* fait le bilan de 10 ans de dépistage en Bretagne du 1<sup>er</sup> janvier 1989 au 31 décembre 1998. Ce dépistage, basé sur le dosage de la trypsine immunoréactive sur sang séché, a pris en compte la découverte du gène responsable en 1989 et a associé une analyse de biologie moléculaire à la recherche de la mutation responsable chez les sujets dont la concentration de trypsine immunoréactive était supérieure à 600 µg/L à la naissance contrôlée sur un second

prélèvement 3 semaines plus tard. Un test à la sueur étant au préalable effectué après trois mois pour confirmer le diagnostic de mucoviscidose.

Ce dépistage a concerné au total 343 766 nouveau-nés et a permis de diagnostiquer 118 cas de mucoviscidose, soit 1 cas pour 2 913 naissances. Le test sanguin associé au test de la sueur était positif pour 112 enfants et, pour six d'entre eux, le dépistage était négatif et le diagnostic était basé sur la clinique.

L'incidence de la mucoviscidose était variable selon les départements et résumée dans le tableau.

Au total, 36 génotypes différents ont pu être identifiés ; la mutation la plus fréquente étant  $\Delta F508$ , retrouvée sur 70,5 % des 234 chromosomes, six autres mutations ayant une fréquence supérieure à 1 %.

Les résultats de ce dépistage systématique, outre la démonstration de sa faisabilité, a permis la détection de nombreuses mutations et la mise en œuvre de traitements utiles sur le plan nutritionnel et respiratoire. Il constitue un excellent modèle.

*Lancet* 356 (02/09/00) 789-794

Département	Incidence de la maladie
Finistère	1 cas pour 2 146 naissances
Morbihan	1 cas pour 2 849 naissances
Côtes-d'Armor	1 cas pour 3 556 naissances
Ille-et-Vilaine	1 cas pour 3 859 naissances

## L'échinococcose alvéolaire

L'échinococcose alvéolaire, longtemps confondue avec le kyste hydatique (échinococcose uniloculaire) dont elle est parasitologiquement très proche, en a été logiquement séparée il y a un demi-siècle. Son importance se justifie par sa gravité et elle est heureusement rare en France.

Le parasite responsable est un cestode cyclophyllidé *Echinococcus multilocularis* de petite taille très abondant dans les intestins des carnivores qui sont leurs hôtes habituels et qui libèrent avec leurs excréments de très grands nombres d'œufs (oncosphères) qui ne demandent qu'à infecter les hôtes intermédiaires, dont l'homme.

Des méthodes utilisant des sondes ADN ou des anticorps monoclonaux permettent depuis peu d'identifier les oncosphères de *Echinococcus multilocularis* et de les différencier de ceux des autres ténias, ce qui était jusqu'ici impossible sur des critères morphologiques.

Cette parasitose sévit dans les zones froides, arctiques, ou en altitude dans les zones plus méridionales. Son éradication est impos-

sible du fait du nombre des animaux parasités et de leur diversité, mais la sérodétection permet aujourd'hui un diagnostic plus précoce et un traitement plus efficace.

Il s'agit d'une zoonose dont la répartition chez les animaux sauvages est, semble-t-il, beaucoup plus large que celle de la maladie humaine sans que l'on ait à ce jour d'explications de cette discordance. Le renard, mais aussi et surtout le chien domestique, sont les hôtes définitifs habituels du parasite dont l'homme reste un hôte accidentel et peu accueillant qui s'en débarrasse souvent spontanément et on peut le considérer comme victime d'une impasse parasitaire qui reste relativement rare.

La maladie se révèle chez l'homme parasité 5 à 15 ans après le contact infectant et les progrès de l'échographie, systématique ou motivée par des douleurs abdominales hautes ou un dépistage sérologique, permettent aujourd'hui un diagnostic précoce par la mise en évidence d'images hépatiques anormales. La précocité de ce diagnostic améliore considérablement le pronostic.

Au plan biologique, on observe une VS très accélérée, un taux élevé de

gamma-globulines supérieur à 30 g/L. L'éosinophile est le plus souvent discrète, rarement supérieure à 7 %. La recherche des anticorps circulants a beaucoup progressé ces dernières années.

L'hépatectomie partielle, quand elle est possible, tient toujours une place de choix dans le traitement de cette parasitose et médicalement le traitement s'appuie sur l'albendazole et le benzimidazole qui ont permis dans certains cas une guérison complète après plus de 10 ans de traitement ininterrompu. Néanmoins, malgré les progrès qui permettent une espérance de vie d'une dizaine d'années, il s'agit d'une maladie grave.

Faut-il pour autant s'abstenir de consommer des myrtilles ou des fraises des bois infectées par les déjections des renards, souvent citées comme source de contamination ? Il semble que leur rôle soit plus faible qu'on ne le pensait et les végétaux plus près du sol, comme les salades, sont sans doute tout aussi dangereux. Il semble, en revanche, plus raisonnable de se méfier du chien infecté, grand pourvoyeur de contaminations humaines.

*Presse Méd.* 29 (09/09/00) 1417-1424

## Risque mutagène de l'hydroxyurée

L'hydroxyurée (Hydrea<sup>®</sup>) est utilisée au long cours dans les syndromes myéloprolifératifs. Le risque mutagène de cette molécule, bien que discuté, reste à ce jour théorique, et est un souci potentiel chez les patients (pts) ayant une longue durée de vie comme ceux atteints de polyglobulie (PG) ou de thrombocythémie essentielle (TE). La détermination de la présence ou non d'un tel risque est encore plus d'actualité depuis que les sujets drépanocytaires homozygotes sont traités par hydroxyurée (HU) et ce, dès la petite enfance dans certains essais cliniques.

Pour essayer de répondre à cette question, trois populations de pts vont être étudiées :

- 27 pts atteints de syndrome myéloprolifératif (PG : 23, TE : 4) ayant reçu un traitement par HU de durée soit limitée pour 15 pts (0 à 21 mois ; médiane : 0 mois), soit prolongée pour 12 pts (4 à 18 ans ; médiane : 11 ans) ;
- 30 pts adultes atteints de drépanocytose homozygote dont 15 n'ayant jamais été traités par HU et 15 ayant reçu un traitement par HU de durée limitée (médiane : 24 mois) ;
- 38 enfants atteints de drépanocytose homozygote dont 21 n'ayant jamais été traités par HU et 17 traités et évalués à deux durées de traitement (médianes respectives de 7 mois et de 30 mois).

Trente sujets témoins sont étudiés en parallèle.

L'existence de mutations potentiellement induites par l'HU était recherchée, sur l'ADN extraits de lymphocytes périphériques, par étude de deux locus, classiquement utilisés dans les études de mutagenèse : le locus *hprt* (gène de l'hydropoxanthine phosphorybosyl transférase) et le locus TCR (gènes des chaînes de récepteur T). Aucune augmentation significative du nombre de mutations au locus *hprt* n'est décelée pour les différents groupes de sujets. En ce qui concerne le locus TCR, une augmentation, dépendant de la durée du traitement et du nombre de recombinaisons illégitimes (V-gamma/J-bêta), est mise en évidence chez les seuls enfants

atteints de drépanocytose. La signification clinique de ce dernier point est douteuse, les leucémies aiguës « attendues » étant a priori de type myéloïde.

Globalement, on peut conclure que le risque mutagène de l'hydroxyurée apparaît très limité même si un suivi prospectif plus long est nécessaire dans les différents groupes de patients.

Blood 95 (01/06/00) 3589-3593

## Neutropénie cyclique et agranulocytose congénitale : un même gène est impliqué

■ La neutropénie cyclique est caractérisée par des oscillations cycliques des taux de polynucléaires (PNN). Chez l'enfant, les cycles sont typiquement de 21 jours et les nadirs observés sont inférieurs à 500 PNN. Le tableau clinique est dominé par des épisodes récurrents d'aphtose buccale correspondant aux nadirs des PNN ; des infections bactériennes plus sévères peuvent néanmoins survenir. Ce phénomène peut s'atténuer avec l'âge, avec des cycles qui deviennent très discrets et des chiffres de PNN qui peuvent alors rester dans les valeurs normales. La transmission est autosomique dominante. Le gène impliqué dans les neutropénies cycliques a été récemment identifié par clonage positionnel à partir de deux familles étendues pour lesquelles des prélèvements étaient disponibles sur plusieurs générations (Nature Genetics 23 [2000] 433-436). Il s'agit du gène *ELA2*, qui code pour l'élastase du neutrophile, gène dont la transcription est spécifique de la différenciation granulocytaire (stade du promyélocyte). Les mutations décrites dans les familles étudiées sont hétérozygotes. Sept mutations ponctuelles sont rapportées dans ce premier article. Il s'agit de mutations faux-sens ou de mutations concernant les sites de splicing. Depuis, le gène *ELA2* a été systématiquement séquencé par le même groupe mais cette fois chez des patients atteints de neutropénie profonde permanente inclus dans le

## Hémoglobine H : génotype et phénotype

L'hémoglobine H, formée de quatre chaînes bêta, s'observe quand trois des quatre gènes alpha sont délétés ou mutés. Le génotype de 114 patients (pts) chinois a été déterminé. Chez 87 d'entre eux (76 %), l'hémoglobine H est secondaire à la délétion de trois gènes alpha (type délétionnel). Les 27 pts restants (24 %) ont, sur un allèle, une délétion des deux gènes alpha, et sur l'autre allèle, une mutation d'un troisième gène (type non délétionnel). Chez tous les pts sauf un, une grande délétion de 20 kb est responsable de la perte des deux gènes alpha d'un des allèles. Cette délétion est typique des pts originaires du Sud-Est asiatique.

Pour les formes délétionnelles, le troisième gène alpha est perdu à la suite d'une délétion de 3,7 kb (56 %)

ou de 4,2 kb (18 %). Pour les formes non délétionnelles, différents variants, secondaires à des mutations ponctuelles, sont mis en évidence. Le plus souvent, ces mutations siègent sur le gène alpha-2. Les variants les plus fréquents sont l'hémoglobine *Constant-Spring* et l'hémoglobine *Quong Sze*. Sur le plan clinique, les pts ayant une forme non délétionnelle ont une forme plus sévère (voir tableau) avec une anémie plus profonde associée à une hémolyse plus intense et une splénomégalie plus volumineuse. Ceci est associé à des besoins transfusionnels plus importants : 81 % des pts versus 42 % pour les formes délétionnelles. La surcharge en fer, en revanche, ne paraît pas être influencée directement par le génotype.

Ce retentissement plus sévère des formes non délétionnelles est expliqué par les interactions entre les transcriptions des deux gènes alpha, muté et non muté, et, pour certains variants, comme l'Hb *Constant-Spring*, par la toxicité propre de la chaîne mutée.

N. Engl. J. Med. 343 (24/08/00) 544-550

	Formes délétionnelles n = 87	Formes non délétionnelles n = 27	Valeur du p
Hb (g/dL)	9,5 ± 1,3	8,4 ± 1,6	0,003
VGM (fl)	63,6 ± 5,6	73,8 ± 6,7	< 0,001
Réticulocytes (%)	4,2 ± 2,5	5,9 ± 3,4	0,03
HbH (%)	7,3 ± 3,6	15,9 ± 8,0	< 0,001
HbA2 (%)	1,2 ± 0,1%	0,9 ± 0,0%	0,002
HbF (%)	1,3 ± 0,64	2,3 ± 2,0	< 0,001
Hb Bart's	0,68 ± 0,9	2,7 ± 2,5	< 0,001

registre international des neutropénies chroniques constitutionnelles. Ces patients étaient référencés comme atteints d'agranulocytose constitutionnelle ou syndrome de Kostmann. Chez ces patients, la neutropénie est profonde, inférieure à 200 PNN, permanente et associée à un risque infectieux beaucoup plus important. Le myélogramme montre typiquement un aspect de blocage au stade des promyélocytes. Il s'agit d'un état préleucémique avec un risque notable d'évolution vers une LAM. Des mutations du gène *ELA2* sont également mises en évidence chez 22 des 25 patients étudiés. Ici aussi, il s'agit de mutations ponctuelles hétérozygotes et il est difficile d'expliquer pourquoi des mutations du même type peuvent donner lieu à deux phénotypes cliniques aussi différents même si, en première analyse, les mutations décrites dans la neutropénie cyclique semblent siéger plutôt au niveau du site actif de l'enzyme alors que celles décrites dans les syndromes de Kostmann siègent à la face opposée de la protéine.

Blood 96 (15/10/00) 2317-2322

## Mécanismes de résistance au STI

■ La prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) va probablement être profondément modifiée par la mise sur le marché du STI, inhibiteur spécifique de l'activité tyrosine-kinase de la protéine BCR/ABL. Les premiers résultats rapportés chez l'homme suggèrent en effet une efficacité remarquable alors même que certains des patients traités l'ont été à une phase avancée de la maladie (accélérée ou acutisée).

La nécessité prévisible d'une administration prolongée fait craindre néanmoins l'apparition de mécanismes de résistance des cellules tumorales. Deux lignées cellulaires humaines, porteuses du gène de fusion *Bcr/Abl*, ont été cultivées en présence de concentrations croissantes de STI. Dans les deux cas, des cellules résistantes se sont développées. Pour une des lignées (Ba/F3.p210) il est possible de mettre en évidence une amplification du transgène *Bcr/Abl* associée à

une augmentation de l'expression de l'ARNm *Bcr/Abl* et de la quantité produite de protéine BCR/ABL (facteur 10). Pour l'autre lignée (K562 Ph1+) on n'observe pas d'amplification du gène *Bcr/Abl* même si le niveau de la protéine BCR/ABL est plus élevé. Pour les deux lignées, l'adjonction de STI n'entraîne plus qu'une diminution partielle et transitoire de l'activité tyrosine-kinase sans induction d'un phénomène d'apoptose.

L'amplification génique ici démontrée est un mécanisme classique de résistance des cellules tumorales. Il est vraisemblable néanmoins que d'autres mécanismes de résistance sont associés et restent à découvrir. Parmi les mécanismes possibles, on peut évoquer un efflux accéléré du STI hors de la cellule, un métabolisme accéléré de la molécule, ou des avantages apportés par des mutations d'autres gènes : gènes de la tyrosine-phosphatase, gènes intervenant dans l'apoptose ou gènes de survie.

Ceci est en faveur d'une utilisation précoce du STI et de son association avec d'autres agents thérapeutiques.

Blood 95 (01/06/00) 3498-3505