



Mutation dans le gène ABCA4, premier cas rapporté dans la maladie de Stargardt au Niger
Mutation in the ABCA4 gene, the first case reported in Stargardt disease in Niger

NOUHOU DIORI Adam; ABBA KAKA H Yakoura; YACOUBOU Soumana

Soumis à publication en septembre 2021 - Accepté pour publication en décembre 2021

RÉSUMÉ

But : Nous rapportons le premier cas de maladie de Stargardt après une étude génétique familiale au Niger.

Observation. il s'agissait d'un garçon de 12 ans sans antécédents connus admis en consultation ophtalmologique pour baisse de vision progressive. Après examen clinique objectivait au fond d'œil des taches jaunâtres dans la région maculaire bien circonscrite réalisant la classique image en « œil de bœuf ». Le champ visuel retrouvait des scotomes centraux aux deux yeux avec une atrophie maculaire à la tomographie en cohérence optique. La maladie de Stargardt avait été évoquée puis confirmée grâce à une étude génétique familiale par ségrégation bi-allélique à l'aide des ADN parentaux.

Conclusion. Il est important de penser à des études génétiques devant certaines baisse de vision inexplicée chez des patients plus jeunes

Mots clés :

-Stargardt;
-Niger;
-ABCR4

262

ABSTRACT

Purpose. We report the first case of Stargardt disease after a familial genetic study in Niger.

Observation. This is a 12-year-old boy with no known history admitted to an ophthalmic consultation for progressive loss of vision. After clinical examination, the fundus revealed yellowish spots in the well-circumscribed macular region, producing the classic «bull's eye» image. The visual field found central scotomas in both eyes with macular atrophy on optical coherence tomography. Stargardt's disease was first evoked and confirmed by a familial genetic study by bi-allelic segregation using parental DNAs.

Conclusion. It is important to think about genetic studies in front of certain unexplained loss of vision in younger patients

Keywords:

-Stargardt;
-Niger;
-ABCR4

- 1- Service d'Ophtalmologie de l'hôpital National Amirou Boubacar Diallo de Niamey
- 2- Service d'Ophtalmologie de l'hôpital National de Niamey
- 3- Clinique Lumière-Niamey-Niger

Correspondant : Dr Nouhou Diori Adam - Email : adamslalou@gmail.com

INTRODUCTION

Décrite en 1909 par Stargardt, il s'agit de l'affection génétique la plus fréquente de dystrophie maculaire juvénile^[1]. Sa prévalence est de 1/8000 et 1/10000 et son incidence est 1 pour 10000. Elle se révèle dès l'enfance entre 7 et 12 ans et conduit rapidement à une perte de vision centrale avec un champ visuel conservé. Le gène de la maladie de Stargardt dans ses formes classiques et dans ses formes de début tardifs a été localisé sur le bras court du chromosome 1 en 1p21-p13 ; par Kaplan en 1993^[2]. Son mode de transmission le plus fréquent est autosomique récessif dans plus de 90% des cas. Ce gène a

ensuite été identifié par Alikmets en 1997 et nommé ABCR. En travaillant sur cette superfamille de gènes, il est apparu que l'un d'entre eux était exprimé exclusivement sur la rétine, le retina specific ABC (ABCR)^[3]. Il faut rechercher une notion de consanguinité dans l'enquête familiale.

Nous rapportons le premier cas de maladie de Stargardt découvert à la Clinique Lumière après une étude génétique familiale au Niger dont la mutation dans le gène ABCA4 a donné une variation nucléotidique la Tyr440; rapporté pour la première fois.

Observation

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 12 ans de sexe masculin sans antécédent médical particulier connu, issu d'un mariage consanguin (figure 1).

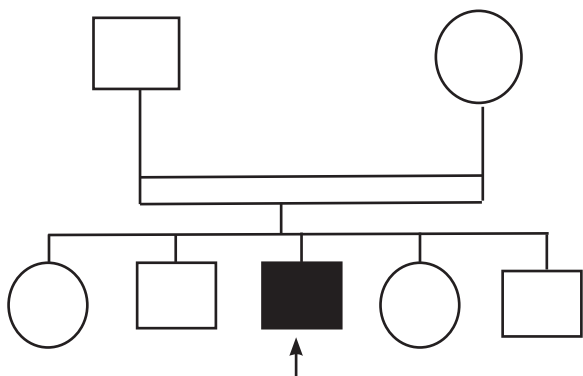


Fig. 1 : Pedigree de la famille atteinte de la maladie de Stargardt. le carré noir correspond à l'enfant atteint/ Pedigree of the family with Stargardt's disease. the black square corresponds to the affected child.

Admis pour baisse progressive de l'acuité visuelle bilatérale.

L'examen ophtalmologie objective

Une acuité visuelle : OD : 7/10° sans correction et 10/10° avec -0.25 (-0.25) 70° ; OG : 2/10° sans correction et 4/10° avec -0.50. De près P3 à droite et P6 faible à gauche. Lampe à fente : segment antérieur sans particularité, au fond d'œil des taches jaunâtres dans la région maculaire bien circonscrite réalisant la classique image en « œil de bœuf », associée à une atrophie maculaire importante aux deux yeux. La pression intra oculaire corrigée en fonction de la pachymétrie (480μ) est à 15,8 mm hg.

Le champ visuel montre une altération centrale relative bilatérale (figure 2).

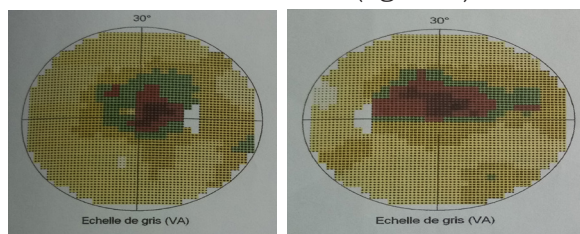


Fig. 2 : Image de Champ visuel: A: œil droit et B œil gauche: objectivant un scotome central au deux yeux / Visual field image: A: right eye and B left eye: objectifying a central scotoma in both eyes

L'analyse OCT objective une atrophie maculaire bilatérale (figure 3). Le RNFL est relativement conservé.

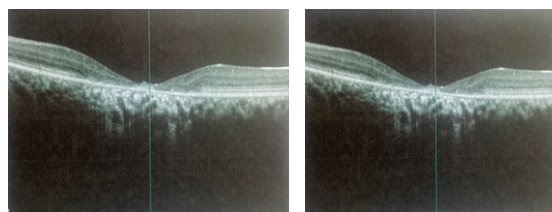


Fig. 3 : Image OCT : A: œil droit et B œil gauche : Atrophie maculaire de l'œil droit à 200 μm et de l'œil gauche soit à 161 μm/ OCT image: A: right eye and B left eye: Macular atrophy of the right eye at 200 μm and of the left eye at 161 μm

L'analyse OCT objective une atrophie maculaire bilatérale (figure 3). Le RNFL est relativement conservé.

Le cliché en auto fluorescence montre une hypo fluorescence maculaire ODG centrée par quelques stries hyper fluorescentes (fig. 4).

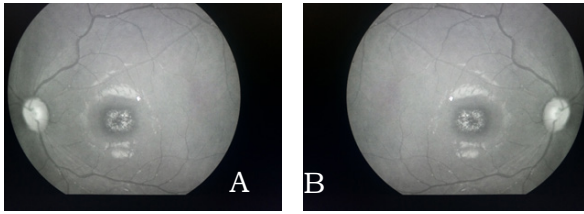


Fig. 4 : Cliché auto fluorescence : A œil droit et B œil gauche montrant des taches jaunâtres dans la région maculaire bien circonscrite réalisant la classique image en « œil de bœuf »/ Auto fluorescence image: A right eye and B left eye showing yellowish spots in the well-circumscribed macular region producing the classic «bull's eye» image

Une dystrophie maculaire héréditaire a été évoquée. Un premier prélèvement pour un test génétique de 18 gènes impliqués dans les dystrophies rétiniennes héréditaires a dépisté un certain nombre de mutations grâce au Séquençage Haut-Débit sur MiSeq (Illumina) : analyse simultanée des exons et des régions introniques flanquantes de 18 gènes impliqués dans les dystrophies Rétiniennes héréditaires : ATP-Binding Cassette, Subfamily A Member4 (*ABCA4*); Bestophine1 (*BEST1*) ; Elovl fatty acid elongase 4 (*ELOVL4*) ; Inosine Monophosphate deshydrogenase (*IMPDH1*) ; interphotoreceptor matrix proteoglycan 1 (*IMPG1*); interphotoreceptor matrix proteoglycan 2 (*IMPG2*) ; Nuclear receptor subfamily 2 group E member 3 (*NR2E3*) ; Neural retina-specific leucine zipper protein (*NRL*); Prominin 1

DISCUSSION

Aspects génétiques de la maladie de Stargardt

Stargardt est une maladie dont la transmission la plus fréquente est autosomique récessif dans plus de 90% [4]. Il faut donc rechercher la notion d'une consanguinité parentale à l'interrogatoire, qui oriente vers une transmission autosomique récessive et peut aider au conseil génétique. Le gène de la maladie de Stargardt, dans ses formes classiques et dans ses formes à début tardif, a été localisé sur le bras court du chromosome 1, en 1p21-p13, par Kaplan en 1993 [2, 5]. Ce gène a ensuite été identifié par Allikmets en 1997 et nommé ABCR (*ATP-binding transporter gene*) avec une expression exclusivement sur la rétine, le *retina specific* [3]. La protéine ABCR, spécifique des photorécepteurs, est impliquée dans le transport transmembranaire des rétinoïdes. La protéine mutante donne lieu à une accumulation de N-rétinylidène-PE

(*PROM1*) ; Pre-mRNA processing factor 3 (*PRPF3*) ; Pre-mRNA processing factor 31 (*PRPF31*) ; Pre-mRNA processing factor 8 (*PRPF8*) ; Peripherin 2 (*PRPH2*) ; Rhodopsin (*RHO*) ; Retinitis pigmentosa 1 (*RP1*) ; Retinitis pigmentosa 2 (*RP2*) ; Retinitis pigmentosa GTPase Regular (*RPGR*) ; small nuclear ribonucleoprotein 200 (*snRNP200*). Logiciels d'analyse : SeqPilot JRi et Broad et le Logiciel d'interprétation : Alamut ;

Le patient était hétérozygote pour 4 variations nucléotidiques dans le gène *ABCA4* qui possède 50 exons :

- c.1320C>A (p. Tyr440) située dans l'exon 10 ; Tyr (tyrosine)
- c.3899G>A (p.Arg1300 Gln) située dans l'exon 27 ; Arg (arginine, Gln (glutamine)
- c.6320G>A (p.Arg 2107 His) située dans l'exon 46 ; His (histidine)
- c.6732G>A (p.Val 2244Val) située dans l'exon 49 ; Val (valine).

Il y a absence d'anomalie dans les séquences codantes des 17 autres gènes analysés simultanément. Parmi les quatre variations identifiées une seule pour laquelle la pathogénicité est certaine la (p.Tyr440) et une autre pour laquelle elle est possible (p.Arg2107His) ont motivé une étude familiale. Cette dernière a permis de confirmer selon la même méthode par l'étude ségrégation bi-allélique à l'aide des ADN parentaux le diagnostic de la maladie de Stargardt chez le patient.

dans les segments externes des photorécepteurs. Le A2-E, sous-produit du N-rétinylidène-PE, s'accumule dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien et est toxique pour ces dernières.

Les mutations dans le gène *ABCA4* constatée

La mutation p.Tyr440 n'est pas encore décrite dans la littérature. Elle correspond à l'apparition d'un codon stop prématuré, responsable soit de la synthèse d'une protéine tronquée, soit de l'absence de synthèse de protéine. sa pathogénie est certaine dans cette étude.

La variation p.Arg1300Gln a précédemment été décrite par Briggs et al, en 2001 [6]. Elle est très fréquemment identifiée au laboratoire mais les logiciels de prédilection de l'effet des mutations faux-sens « Polyphen, SIFT et GVDG » la considèrent comme non délétère.

La p.Arg2107His a été décrite par Rozet et al., en 1998 et est fréquemment détectée au laboratoire^[7]. Elle affecte un site conservé mais l'écart physico-chimique entre l'Arginine et l'Histidine est peu important. Les logiciels de prédiction de l'effet des mutations faux-sens » Polyphen, SIFT, mutation taster et GVG D » s'accordent pour la considérer comme probablement délétère. Néanmoins sa fréquence est de 2% dans la population africaine d'après la base ExAC et nous la retrouvons très souvent associées en allèle complexe avec d'autres mutations ABCA4 délétères. Elle a déjà été identifiée associée à la p.Arg1300Gln.

Conclusion

Nous pouvons constater que de ses quatre variations, les mutations délétères sont la p.Tyr440 et l'Arg2107His. Il a fallu une étude familiale pour confirmer la ségrégation bi-allélique et la maladie de Stargardt chez notre patient. Il

Remerciements

Dr C-M DHAENES : UF Génopathies Biochimie et Biologie moléculaire centre de Biologie et pathologie Boul. du Prof. Leclercq 59037 Lille cedex.

Dr BELLO Doua MAHAMADOU : Biologiste à la direction centrale des services de santé des armées. Laboratoire CHA PB : 10622 Niamey-Niger.

RÉFÉRENCES

1. **Stargardt K.** Uber familiare progressive degeneration in der makulagegend des Auges. *Albrecht V. Graefes Arch Ophthalmol* 1909; 71: 534-50.
2. **Kaplan J, Gerber S, Larget-Piet D, Rozet JM, Dollfus H, Duffier JL, et al.** A gene for Stargardt's disease (fundus flavimaculatus) maps to the short arm of chromosome 1. *Nat Genet* 1993; 5: 308-11.
3. **Allikmets R, Singh N, Sun H, Shroyer NF, Hutchinson A, Chidambaram H, et al.** A photoreceptor cell-specific ATPbinding transporter gene ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy. *Nat Genet* 1997; 15: 236-246.
4. **Bird AC.** Retinal photoreceptor dystrophies. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 119 : 543-562.
5. **Gerber S, Rozet JM, Bonneau E, Souied E, Camuzat A, Duffier JL, et al.** A gene for late onset fundus flavimaculatus macular dystrophy maps to chromosome 1p13. *Am J Genet* 1995; 56: 396-399.

La p.Val2244 a été décrite par Zernant et al., en 2011^[8]. Cette variation, bien que synonyme est située en 5' de l'exon 49 et pourrait, d'après les auteurs et les logiciels de prédilection utilisés dans leurs étude, créer un nouveau site donneur d'épissage. Néanmoins les données récentes de séquençage des populations (base ExAC) montrent une fréquence allélique de 8,5% dans les populations d'origine africaine, ce qui semble indiquée ce variant serait plutôt un polymorphisme.

faut penser à des études génétiques devant certaines baisse de vision inexplicée chez des patients plus jeunes.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs déclarent avoir lu et approuvé la version finale du manuscrit.