

Etat des lieux de la prise en charge des patients présentant une anomalie du gène *TCF2* dans la région Nord – Pas-de-Calais

F. Kohler, A. Vambergue, A. Lahoche, J. Andrieux, C. Leroy

Le gène *TCF2* se situe au niveau du bras long du chromosome 17, au niveau de l'emplacement 17q12. Initialement isolé dans les hépatocytes, il code pour la protéine **HNF1β** (Hepatocyte Nuclear Factor 1 homeobox B ou bêta).

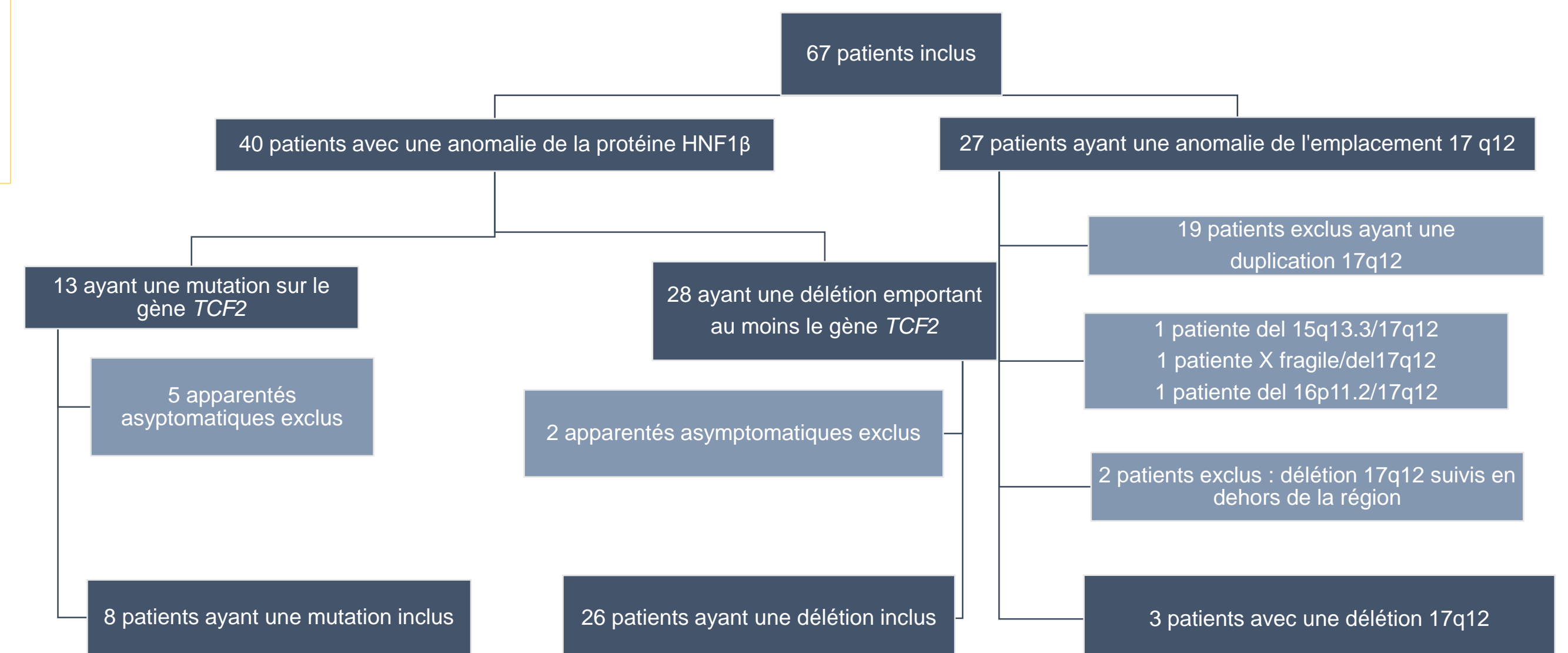
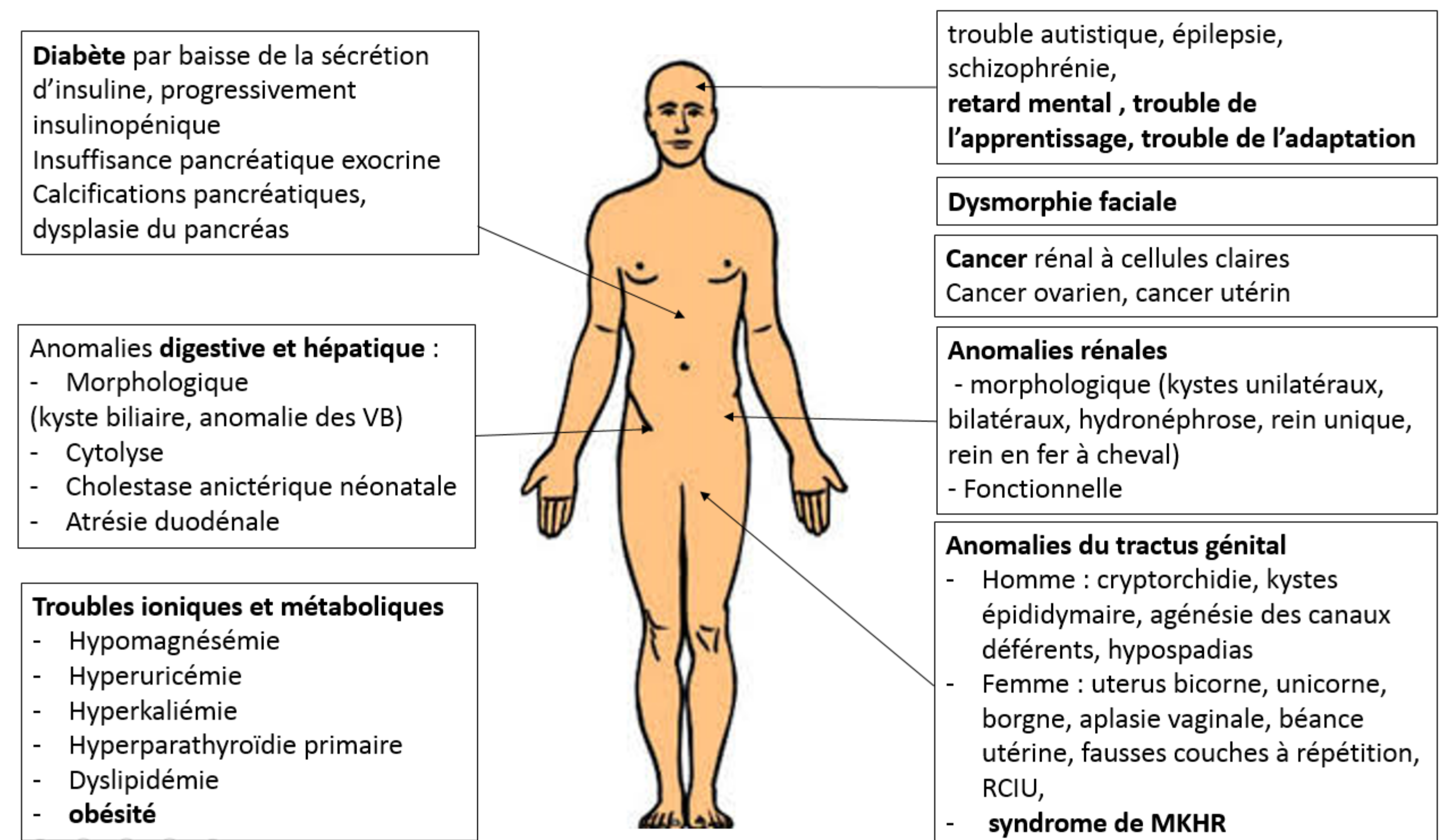
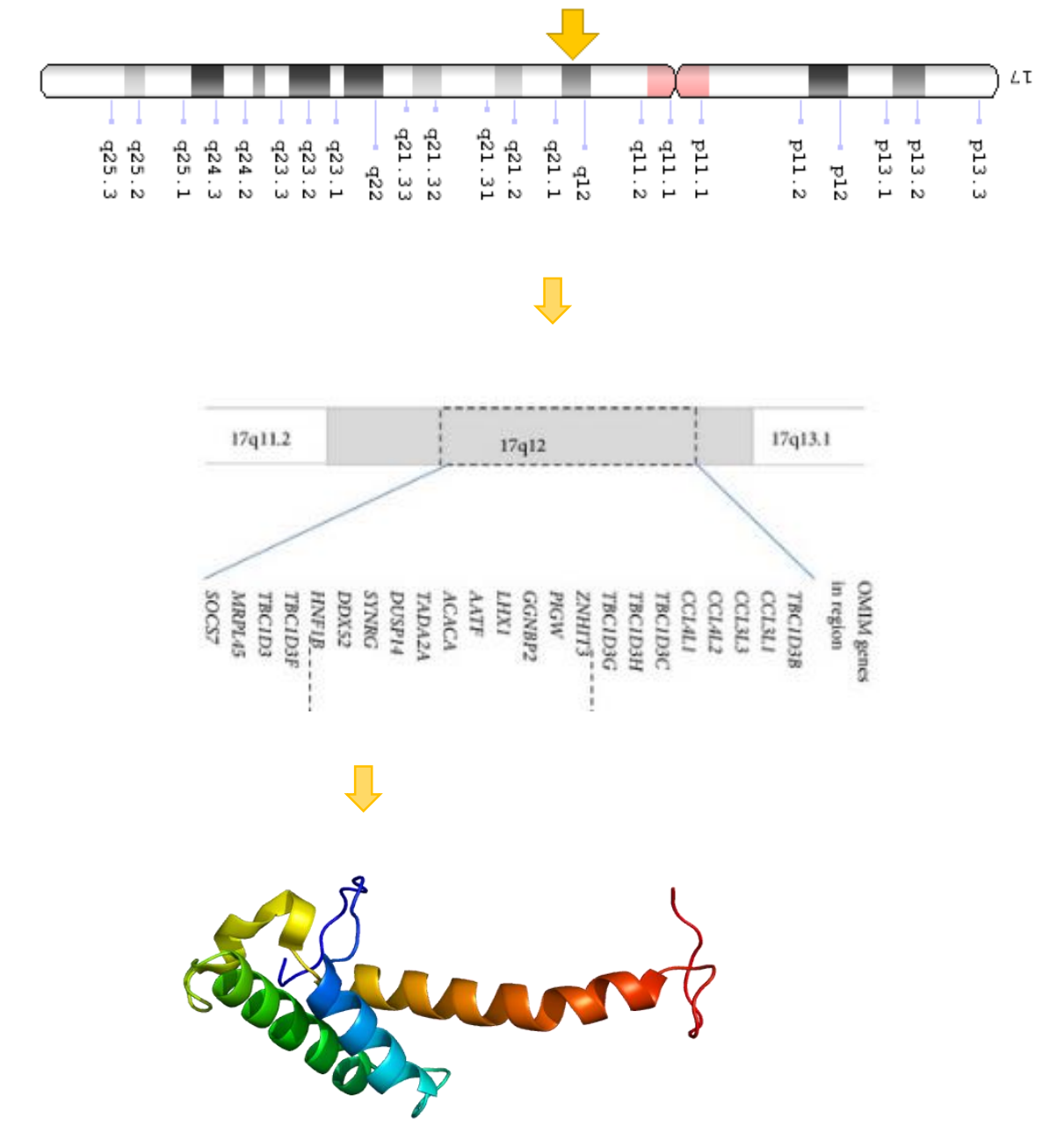
HNF1β est impliquée dans le développement et l'organogénèse du pancréas, du foie et du rein, où elle est exprimée au niveau des néphrons et des tubes collecteurs. Elle est également impliquée dans le développement des voies biliaires, du thymus, du tractus génital, des poumons, du tube digestif et des gonades.

Une modification du gène *TCF2* (mutation 60% et délétion 40%) entraîne un phénotype très variable de diabète monogénique de type **MODY 5** (« Maturity Onset Diabetes of the Young type 5 ») ou le syndrome synonyme en Néphrologie, le **RCAD** (« Renal Cysts And Diabetes ») (cf. schéma, non en gras).

Une délétion plus large de l'emplacement 17q12, **emportant une quinzaine de gènes dont le gène *TCF2***, est responsable de phénotype de type MODY 5/RCAD, et/ou de syndrome de Mayer-Rokitansky-Muller-Hauser et/ou d'anomalie neurologique (cf. schéma en gras).

L'objectif était de comparer les patients présentant une délétion de *TCF2* (incluant les délétions larges de l'emplacement 17q12) aux patients présentant une mutation.

L'analyse des dossiers et des résultats paracliniques a été réalisée de manière multicentrique et rétrospective. Nous avons inclus 29 patients présentant une délétion (3 patients avaient une délétion de l'emplacement 17q12) et 8 patients présentant une mutation (cf diagramme de flux ci contre)



En voici les principaux résultats :

- Les antécédents familiaux de diabète étaient plus présents dans le groupe « délétion » (48% versus 25%).
- L'âge au diagnostic était respectivement de 20 ans et 11 mois et de 2 ans et 4 mois.
- Une anomalie de la morphologie rénale était présente chez 75% des patients du groupe « délétion » contre 86% du groupe « mutation ». Il s'agissait de kystes rénaux dans la majeure partie dans les deux groupes. La fonction rénale était normale pour 78,8% et 86% respectivement.
- 100% du groupe « mutation » était indemne de troubles du métabolisme glucidique, versus 51,7% du groupe « délétion ».
 - Donc 46,6% des adultes avaient un diabète avéré, et 85% de la population pédiatrique avaient une anomalie rénale.
- L'association « Diabète et anomalie rénale », caractérisant le MODY 5, était absente chez tous les patients du groupe « mutation », et présente chez 27,6% du groupe « délétion » (soit chez 43,5% des adultes de ce groupe).
- 50% du groupe « délétion » présentaient une hypomagnésémie (magnésémie moyenne de 16,5 mg/l dans ce groupe (N : 16-26)).
- Les enzymes hépatiques (ALAT et ASAT) étaient normales chez 83,3% du groupe « mutation » contre seulement 45,3% du groupe « délétion ».
- Dans le groupe « délétion », 38% des patients présentaient des troubles intellectuels alors que ces troubles n'étaient pas notés dans le groupe « mutation ».
- 70% des femmes du groupe « délétion » avaient des anomalies gynécologiques (atteintes de MODY 5).

La fréquence de l'hypomagnésémie s'explique par l'implication d' **HNF1β** dans la transcription de *FXRD2*, qui joue un rôle dans l'homéostasie urinaire du magnésium (*Adalat 2009*). La physiopathologie de la cytolysé hépatique n'est pas expliquée ce jour (*Chen 2010; Poitou 2012*).

HNF1β joue un rôle dans le développement des trompes de Fallope, mais **LHX1** est connue pour être responsable de syndrome MRKH. Ce gène est proche de *TCF2* sur l'emplacement 17q12 : avec la proportion importante de retards mentaux dans notre groupe « délétion » pose l'hypothèse d'une délétion plus large qu'uniquement limitée à *TCF2*.

PERSPECTIVES :

1. Mettre en place un **protocole de suivi annuel des patients**
2. Organiser une **réunion régulière transdisciplinaire** entre endocrinologues et néphrologues, ainsi que néphropédiatres et endocrinopédiatres lors de la transition des patients vers le service adulte.
3. Effectuer **l'analyse génétique en CGH-Array** des patients atteints d'une délétion emportant « au moins 1 à 9 exons du gène *TCF2* », ayant une anomalie gynécologique ou un retard mental.