

Par le Professeur Isabelle TOUITOU (Février 2018)

Kératoendothélite fugace héréditaire : un nouveau syndrome de cryopyrinopathie dû à une mutation de NLRP3

Les auteurs rapportent une analyse génétique dont le but est d'identifier la cause de la kératoendothélite fugace héréditaire, une kératite autosomique dominante qui affecte l'endothélium et le stroma cornéens, entraînant chez certains patients des opacités et une diminution de l'acuité visuelle.

Tous leurs patients étaient d'origine Finlandaise ; ils ont identifié 7 familles (30 patients) et 4 cas sporadiques.

Sur le plan clinique, tous les patients avaient des attaques unilatérales répétées de kératoendothélite 1-6 fois par an, commençant à l'âge médian de 11 ans (extrêmes: 5-28 ans). Les attaques se sont atténuées avec l'âge et leur fréquence a diminué. Les symptômes incluaient irritation conjonctivale, douleur et photophobie. Parfois, l'attaque était associée à une légère réaction de la chambre antérieure. Ces symptômes disparaissent en 1-2 jours. La vision floue peut durer plusieurs semaines. Les patients ont souvent traité leurs crises avec un corticostéroïde ou un AINS pendant 1 à 7 jours.

Le mode de transmission d'après l'aspect des familles est dominant. Afin de trouver l'anomalie génétique en cause, les auteurs ont séquencé l'ADN de leur patients en deux temps :

1. WES (whole exome sequencing) sur 10 patients des 3 premières familles
2. Vérification et ségrégation familiale par Sanger

Au total, ils ont étudié 34 personnes affectées et 7 apparentés asymptomatiques. Ils ont ainsi identifié deux gènes candidat : *NLRP3* (NLR, contenant le domaine pyrine 3), et la protéine à doigt de zinc 806 (ZNF806: NM_001137674).

La fonction exacte de *ZNF806* est inconnue. Par ailleurs, chaque individu séquencé portait de nombreux variants potentiellement pathogènes. Les auteurs en ont déduit que ce candidat a peu de chances d'être le gène causatif.

Au contraire, les dix individus affectés avaient le même variant non-synonyme c.61G>C (p. Asp21His) dans l'exon 1 de *NLRP3*. (Note IT : attention il s'agit de la nomenclature utilisant NM_004895.4 donc différente de *infervers*). La pathogénicité prédite *in silico* pour ce variant, la conservation élevée de l'acide aminé affecté, l'absence du variant dans les membres de la famille en bonne santé ainsi que sa rareté dans les bases de données de population suggèrent fortement que c'est la mutation en cause dans la kératoendothélite fugace héréditaire chez ces patients.

En conclusion, une anomalie unique a été trouvée chez tous ces patients, laquelle devrait être recherchée chez tous les patients atteints de kératoendothélite fugace héréditaire.

Quelques questions subsistent

1. Quel est l'impact fonctionnel de ce variant
2. Existe-t-il dans d'autres populations ?

Turunen JA, Wedenoja J et al. Keratoendotheliitis Fugax Hereditaria: A Novel Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Caused by a Mutation in the Nucleotide-Binding Domain, Leucine-Rich Repeat Family, Pyrin Domain-Containing 3 (NLRP3) Gene. *Am J Ophthalmol.* 2018 Jan 20. ([PubMed](#))
