

L'APPORT DE L'ETUDE GENETIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPOPHOSPHATASIE : A PROPOS D'UN CAS

Mortadha Cherif^{1,5}, Houweyda Jilani^{1,5}, Sana Karoui^{1,5}, Yasmina Elaribi¹, Imen Rejeb^{1,5}, Meyssa Idoudi¹, Samir Haddad², Etienne Mornet⁵, Aymen Ben Nahia⁶, Syrine Hizem^{1,4} Lamia Ben Jemaa^{1,5}
 1 : Service de génétique, hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunis, Tunisie
 2 : Service de médecine infantile A, Hôpital d'enfants Béchir Hamza, Tunis, Tunisie
 3 : service de gynécologie-obstétrique, hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunis, Tunisie
 4 : service de biologie médicale, centre hospitalier de Versailles, hôpital André Mignot
 5 : LR22P01 Laboratoire de recherche santé maternelle et infantile, Hôpital Mongi Slim, La Marsa, Tunis-Tunisie
 6 : cabinet médical

Introduction

❖ L'hypophosphatasie (HPP) est **une maladie génétique rare** qui affecte la minéralisation des os et des dents. Elle est causée par des mutations du **gène ALPL**, codant pour l'enzyme phosphatase alcaline non spécifique. L'HPP présente un tableau clinique variable, allant d'une forme bénigne à une forme périnatale létale.

Description du cas

- ❖ **Motif:** patient âgé de 6 mois, adressé pour **rachitisme hypophosphatémique**
- ❖ **Enquête génétique:**
 - Issu d'union entre apparentés
 - Présence de petite taille chez deux cousins maternels
- ❖ **Examen clinique:**
 - **taille à -2DS**, une dysmorphie faciale (front large, deux bosses frontales, face triangulaire, lèvre supérieure fine, philtrum long et effacé et un micrognathisme), **une brachydactylie**, des poignets larges, **une cyphose lombaire**, un thorax étroit, une hernie ombilicale, un chapelet costal, une hypotonie axiale.
- ❖ **Examen complémentaire :**
 - **hypercalcémie, hypophosphatémie**
 - **PAL effondrée** (3 UI pour des valeurs normales de 120 à 400).
 - bilan radiologique : **déminéralisation osseuse avec une néphrocalcinose.**
- ❖ **Etude moléculaire (Sanger):**
 - Présence d'un variant **c.896T>C (p.Leu299Pro)** à l'état homozygote du gène **ALPL**. Cette variation a été retrouvée à l'état hétérozygote chez les parents.
- ❖ **Evolution :**
 - Décès du patient à l'âge de 15 mois par **détresse respiratoire**
 - la mère a reconsulté à 9 semaines d'aménorrhée pour **un diagnostic prénatal (DPN).**
 - Une étude moléculaire par séquençage Sanger a été réalisée sur le liquide amniotique montrant **la présence de la mutation familiale à l'état hétérozygote chez le fœtus indemne.**

Discussion

- ❖ La prévalence des formes graves de l'HPP a été estimée à **1/100 000.**
- ❖ La plupart des personnes atteintes présentent des variants uniques du gène **ALPL**, **ce qui rend l'identification de corrélations génotype-phénotype difficile** [1],
- ❖ L'HPP est généralement classée en **six sous-types** en fonction de l'âge d'apparition, des caractéristiques cliniques et de la sévérité de la maladie : HPP périnatale sévère, périnatale bénigne, infantile, juvénile, adulte et odonto-hippocratique. À ce jour, **plus de 400 mutations du gène ALPL ont été identifiées** [2]. Nous avons comparé le tableau clinique de notre patient avec une cohorte de **49 patients** décrits dans la littérature selon la sévérité clinique de HPP (tableau 1)[3]

Tableau I : données cliniques et paraclinique présentées par notre patient, comparées à ceux de la littérature

anomalies	Formes	PS (n=21)	PB (n=14)	I (n=5)	J (n=9)	Notre patient
Anomalies des extrémités		15	13	0	4	+
Détresse respiratoire		21	0	1	0	+
Convulsion		9	0	1	0	-
Calcification rénale		3	0	0	0	+
Retard statural		5	8	2	6	+
RPM		5	2	1	3	-
Hypominéralisation		21	4	5	0	+
Deformations osseuses		13	7	5	0	+
ALP (IU/L)		20,1	74,8	98	145	3

PS: périnatale létale, PB: périnatale Bénigne, I: infantile, J: juvénile

Conclusion

L'hypophosphatasie est **une maladie génétique rare**. Le diagnostic repose sur **une combinaison d'examen cliniques, biologiques et génétiques**. Elle se caractérise par une variabilité importante des symptômes et de la gravité d'où **l'importance de l'étude génétique** et éventuellement du DPN permettant une prise en charge adéquate

[1]: genereviews
 [2]: Masaru Kato et al : Novel mutation in the ALPL gene with a dominant negative effect in a Japanese family
 [3]: Takeshi Taketani et al : Clinical and genetic aspects of hypophosphatasia in Japanese patients