

Article original

Le rhumatisme alcaptonurique en Algérie : étude clinique, radiologique, biologique et moléculaire : à propos de 14 cas dans 11 familles

Ochronotic rheumatism in Algeria: clinical, radiological, biological and molecular studies: a case study of 14 patients in 11 families \diamond

Aicha Ladjouze-Rezig ^a, Santiago Rodriguez de Cordoba ^b, Robert Aquaron ^{c,*}

^a Service de rhumatologie, hôpital Ben-Aknoun, route des Deux-Bassins, 16300 Alger, Algérie

^b Departamento de inmunología, centro de investigaciones biológicas, consejo superior de investigaciones biológicas, Madrid, Spain

^c Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, faculté de médecine, université de la Méditerranée, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille, cedex 05, France

Reçu le 21 juillet 2004 ; accepté le 30 mars 2005

Disponible sur internet le 06 juillet 2005

Résumé

Objectifs. – Confirmer le diagnostic de rhumatisme alcaptonurique par le dosage de l'acide homogentisique urinaire chez les 14 sujets examinés. Tenter d'établir une corrélation génotype–phénotype chez les cinq patients ayant bénéficié d'une étude moléculaire du gène de l'homogentisate 1,2-dioxygénase.

Méthodes. – Nous rapportons 14 observations d'alcaptonurie (dix hommes et quatre femmes) dans 11 familles algériennes. La consanguinité est connue dans seulement trois familles ($F = 1/16$). Les mutations du gène de l'homogentisate 1,2-dioxygénase ont été identifiées par séquençage de l'ADN génomique.

Résultats. – Le diagnostic d'alcaptonurie a toujours été confirmé par le dosage de l'acide homogentisique urinaire. Quatre mutations du gène de l'homogentisate 1,2-dioxygénase ont été mises en évidence : une mutation faux-sens, serine189isoleucine à l'état homozygote chez deux sœurs s'accompagnant d'un phénotype peu sévère ; une mutation au niveau du site d'excision–épissage de l'intron 1 (IVS1–1G>A) à l'état homozygote chez un homme associée à un phénotype sévère (décès à l'âge de 61 ans d'une insuffisance rénale) ; une mutation silencieuse, alanine470alanine à l'état hétérozygote chez un homme avec un phénotype peu sévère ; une délétion de G en position c.819 conduisant à un décalage du cadre de lecture après Gly217 (Gly217fs) puis à un codon stop en c.850. Cette mutation nouvelle est présente à l'état hétérozygote chez une femme de phénotype peu sévère.

Conclusions. – Les deux mutations à l'état homozygote s'accompagnant respectivement d'un phénotype peu sévère et sévère, aucune corrélation génotype–phénotype n'a pu être établie.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Alcaptonurie ; Acide homogentisique ; Homogentisate 1,2-dioxygénase ; Ochronose ; Rhumatisme alcaptonurique

Keywords: Alkaptonuria; Homogentisate 1,2-dioxygenase; Homogentisic acid; Ochronosis; Ochronotic Arthropathy

L'alcaptonurie est une maladie héréditaire rare qui se transmet suivant le mode autosomique récessif (Mac Kusick

OMIM 203 500). Elle se caractérise biologiquement par la présence d'acide homogentisique (AHG) dans le sang et les urines. Les urines conservées quelques heures au contact de l'oxygène de l'air prennent une teinte brun-noire caractéristique de l'affection. Ce phénotype particulier permet de réaliser le diagnostic des les premiers jours de la vie et a été décrit au début du siècle de 1901 à 1908 par Garrod [1–3]. C'est le premier stade de l'affection. L'acide homogentisi-

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : ladjouze@hotmail.com (A. Ladjouze-Rezig), robert.aquaron@medecine.univ-mrs.fr (R. Aquaron).

\diamond Pour citer cet article, utiliser ce titre en anglais et sa référence dans le même volume de *Joint Bone Spine*.

Tableau 1
Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des 14 patients alcaptonuriques

Cas	Sexe	Date et âge (ans) au diagnostic	Alcaptonurie		Ochronose		Rhumatisme ochronotique					Radio(D)	Mutations gène HGD
			Urines brunes	AHG mmol/l	Oreille	Œil	Rachis	Hanche	Genoux	Épaules	Poignets		
1	H	1986, 66	P	48	I	P	P	P	P	P	P	P	NR
2	H	1982, 45	P	10	P	P	P	A	P	P	P	P	NR
3	H	1992, 66	P	10	P	P	P	P	P	P	P	P	NR
4	H	1992, 67	P	5	P	P	P	P	P	P	P	P	NR
5B	H	1993, 52	P	5	P	P	P	P	P	P	P	P	A470A/I
6B	H	1993, 18	P	15	A	A	A	A	A	A	A	P	NR
7B	H	1993, 36	P	10	P	P	P	A	A	P	P	P	NR
8	H	1993, 46	P	50	P	P	P	A	P	P	P	P	NR
9C	F	1993, 36	P	10	P	P	P	A	A	P	A	P	S181I/S181I
10	H	1995, 57	P	3	P	P	P	P	P	P	P	P	IVS1-1G>A ^a
11C	F	1998, 23	P	P	P	I	P	A	A	P	A	P	S181I/S181I
12	F	2001, 65	P	20	P	P	P	A	P	P	P	P	Gly217fs/I ^b
13	F	2002, 63	P	18	P	P	P	P	P	P	P	P	NR
14	H	2002, 54	P	10	P	P	P	P	P	P	P	P	NR

AHG : acide homogentisique ; HGD : homogentisate 1,2 dioxygénase ; A : absent ; B : n° 5 est le père du n° 6 et le frère du n° 7 ; C : n° 9 est la sœur du n° 11 ; D : calcifications des disques intervertébraux lombaires ; I : inconnu ; NR : non réalisé ; P : présent.

^a Homozygote

^b fs : *frame shift*.

que est un catabolite normal de la dégradation hépatique de la phénylalanine et de la tyrosine. La présence d'acide homogentisique dans les urines est due à l'inactivation d'une enzyme, l'homogentisate 1,2-dioxygénase (HGD) causée par des mutations du gène correspondant [4–6]. Cliniquement, cette affection se caractérise par une ochronose qui représente le deuxième stade évolutif de l'affection entre 20 et 30 ans : apparition d'une coloration bleuâtre au niveau de la conque des oreilles et d'une coloration brunâtre de la sclère de l'œil puis par un rhumatisme dit alcaptonurique ou ochronotique qui représente le troisième stade évolutif entre 40 et 60 ans. Celui-ci touche principalement les articulations coxo-fémorales, fémorotibiales et l'ensemble du rachis. Radiologiquement, on observe au niveau du rachis dorsal puis lombaire et cervical un pincement des disques intervertébraux, des calcifications discales massives et étagées associées à une ostéoporose diffuse donnant une image en bambou. On peut aussi mettre en évidence une image de vide discal, des ostéophytes exubérants et un pincement de l'interligne articulaire avec une discrète condensation au niveau des articulations périphériques (hanches, genoux, épaules). L'isolement récent du gène de l'HGD et la possibilité de mettre en évidence la ou les mutations de ce gène, ont permis de commencer l'étude des corrélations génotype–phénotype [5,6]. Comme toute maladie autosomique récessive, l'alcaptonurie est plus fréquente dans les familles consanguines comme cela est souvent le cas dans les pays du Maghreb : 29 % au Maroc, 40 % en Algérie et 49 % en Tunisie [7]. Trois cas d'alcaptonurie chez des sujets algériens ont été décrits en 1959, 1961 et 1992 [8–10]. Dans ce travail, nous rapportons l'étude clinique, radiologique et biologique de 14 sujets algériens appartenant à 11 familles. L'analyse moléculaire a pu être réalisée chez cinq sujets. Neuf de ces cas ont été brièvement rapportés [11–13].

1. Méthodes

Ces 14 observations sont résumées brièvement dans le Tableau 1. Seules huit de ces observations (n° 1, 2, 5, 9, 10, 12, 13 et 14) seront décrites.

la 1^{re} observation a été réalisée dans le service de gastroentérologie de l'hôpital Nord à Marseille, les 13 suivantes dans le service de rhumatologie de l'hôpital Ben-Aknoun à Alger.

1.1. 1^{re} observation

M. Na. Hamou, âgé de 66 ans, était hospitalisé en février 1986 pour une cirrhose éthylique décompensée. Il présentait depuis un mois une ascite avec ictère cutanéomuqueux, une hépatomégalie de deux travers de doigt, un œdème des membres inférieurs et une asthénie marquée. C'est fortuitement à l'occasion d'un examen cyto bactériologique que l'on remarque des urines brunes. C'est au cours de sa 3^e hospitalisation pour hématurie sur varices œsophagiennes que l'on explore ses urines foncées : les recherches d'hémoglobine, de myoglobine, de mélanine, de porphyrines, de sels et pigments biliaires sont négatives. La chromatographie sur papier des acides phénoliques met en évidence une tache brune migrant au niveau de l'acide homogentisique. L'évaluation semi-quantitative de cette tache brune est estimée à 48 mmol/l (valeur normale : 0). Le diagnostic d'alcaptonurie ainsi établi, les radiographies de l'abdomen sans préparation et du thorax sont réexaminées et mettent en évidence des calcifications typiques des disques intervertébraux et la présence d'ostéophytes paravertébraux au niveau lombaire et dorsal. Le patient décède en mai 1986 de sa cirrhose. Il vivait seul à Marseille et aucun renseignement sur sa famille vivant en Algérie n'a pu être recueilli.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389234>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389234>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)