

Le panel GenoDENT, un outil de diagnostic moléculaire : variation dans le gène *CTSK*, étude d'un cas de pycnodysostose

Cédric Verriez^{1,2}, Gaétan Caravello^{1,2}, Marzena Kawczynski², Aurélie Gouronc¹, Manuela Antin¹, Khadija Oumensour³, Samira Elarabi³, Caroline Schluth-Bolard^{1,4}, Agnès Bloch-Zupan^{2,5,6}

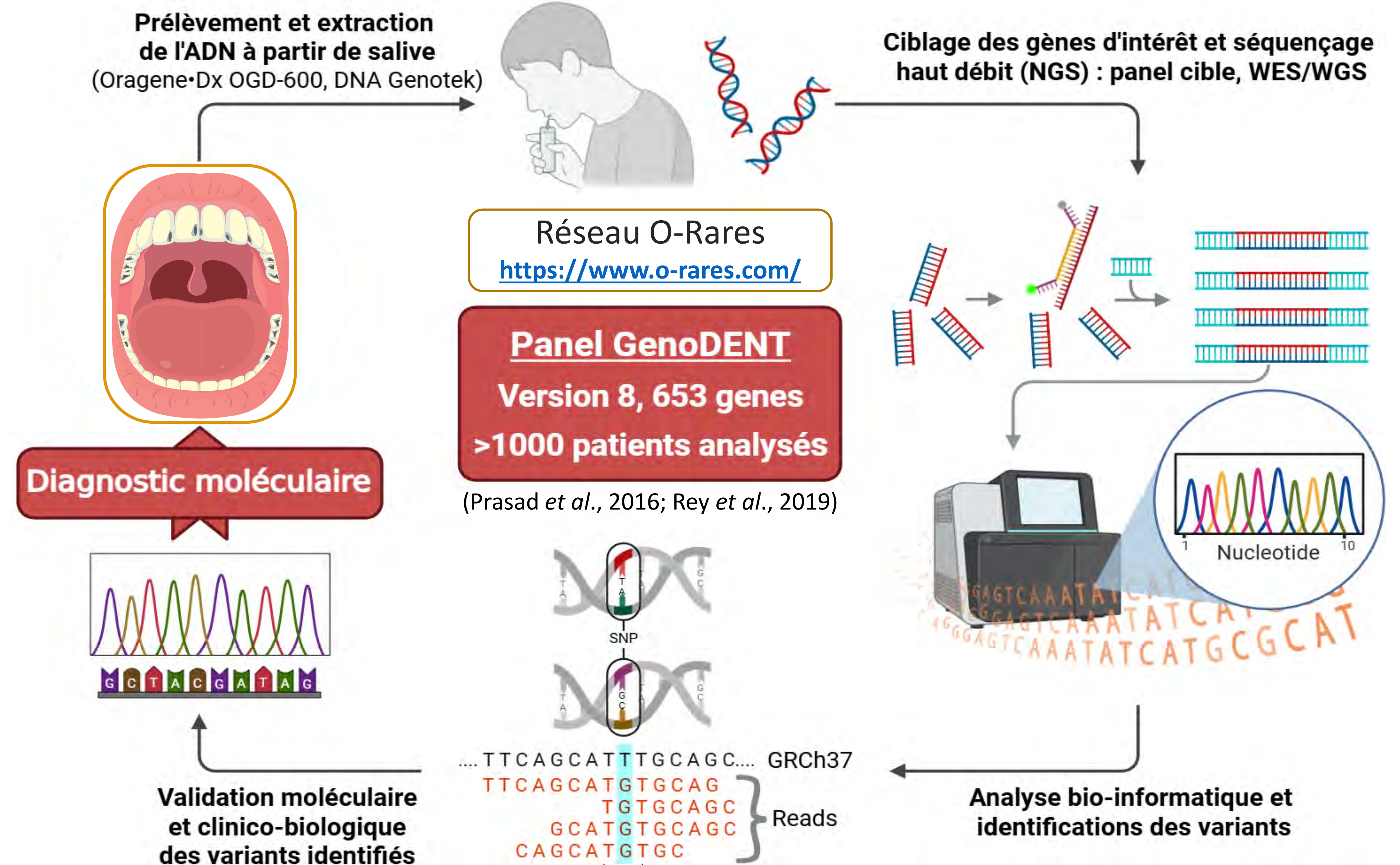
¹Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Laboratoire de diagnostic génétique UF1420, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France ; ²HUS, Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, CRM R O-Rares, Filière TETECO, ERN CRANIO, Strasbourg, France ; ³Service d'odontologie pédiatrique, Faculté de médecine dentaire, Université Hassan II de Casablanca, Casablanca, Maroc ; ⁴Laboratoire de Génétique Médicale, INSERM UMR5_1112, Université de Strasbourg (UDS), Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg, Strasbourg, France ; ⁵UDS, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, France ; ⁶UDS, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), UNISTRA UMR7104, INSERM U1258, Illkirch-Graffenstaden, France

Contexte

- Parmi plus de 5000 maladies rares, **900** comportent des symptômes dans la **sphère dento-oro-cranio-faciale**.
- Les défauts dentaires sont des symptômes **visibles** et **précoces** dans des syndromes → Site diagnostic **crucial**.
- La dent, des **composants** et **voie** de signalisation **partagés** (Crête neurale, ectoderme, interactions épithélio-mésenchymateuses, centres de signalisation, matrices extra cellulaires, collagènes de dentine proche de celle de l'os, minéralisation).

Analyse **généti**que des patients atteints de **maladies rares** à expressions **bucco-dentaires**

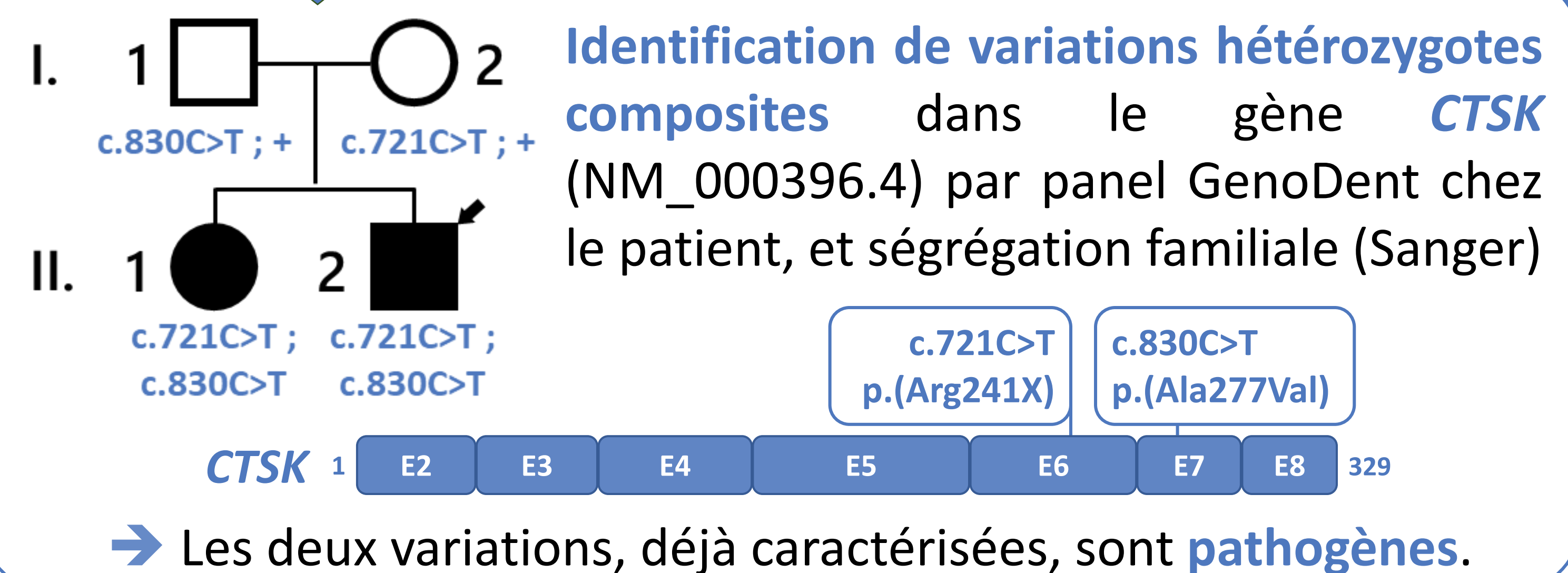
Stratégie de diagnostic



Cas concret : Pycnodysostose



- Prise en charge d'un patient** de 11 ans par des **chirurgiens-dentistes** pour hypoplasie maxillaire et mandibulaire, malposition et encombrement dentaire, lésions carieuses, ainsi que des anomalies de forme sur plusieurs dents.
- Autres symptômes identifiés** : craniosténose, retard de croissance staturopondéral et osseux, brachydactylie, front bombé, corticale crânienne hyperdense, fractures osseuses répétées... Sœur également atteinte → **Maladie rare**.
- Plusieurs **hypothèses de diagnostic** ayant des **prises en charge différentes** pourraient être posées : syndrome craniosynostose-anomalies dentaires, craniosténose lié à un gène *FGFR*, dysostose cléidocrânienne, ostéopétrose... → Diagnostic moléculaire pour suivis et soins **optimaux**.



- CTSK* code pour la cathepsine K, une protéase à cystéine lysosomique de la superfamille papain. En dégradant le collagène de type I, elle joue un **rôle majeur dans le remodelage et la résorption osseuse**. Une activité insuffisante de l'enzyme cause la **pycnodysostose** (OMIM #265800) ayant une prévalence de 1-3:1 000 000. Cette maladie autosomique récessive est polymorphique mais se caractérise principalement par : une **ostéosclérose**, une **petite taille**, une **fragilité osseuse**, une **dysmorphie faciale**.
- >60% des patients présentent des **atteintes dentaires**, et la dysmorphie faciale est majoritairement liée à une **hypoplasie mandibulaire**.
- Le **diagnostic final de pycnodysostose** pour le patient et sa sœur, porteuse des mêmes variations, oriente vers un **suivi dentaire, orthopédique et pulmonaire**. Malgré les fractures répétées, ce diagnostic exclu par exemple les traitements aux bisphosphonates donnés en cas d'OI.

Apports

- La mise en œuvre de cet outil moléculaire **accroît les connaissances** sur les **acteurs du développement bucco-dentaire**, et sur leur **implication dans des maladies rares**.
- Les **variants de signification inconnue** (VSI) identifiés peuvent être étudiés dans un cadre recherche (organoïdes, modèles cellulaires ou murins...) afin de **caractériser leurs impacts** pathologiques et permettre un éventuel **reclassement** des variants.

Notre approche souligne l'**importance des indications bucco-dentaires** dans les **maladies rares** jointes à des approches moléculaires pour un **diagnostic précoce de précision** du patient, première étape d'une **prise en charge adaptée, souvent pluridisciplinaire**.

cedric.verriez@chru-strasbourg.fr
agnes.bloch-zupan@unistra.fr

Nous remercions les patients et les praticiens pour leur contribution à nos études, et plus particulièrement les Dr Khadija OUMENSOUR et Dr Samira ELARABI pour la présente étude. Ce travail est soutenu par la MIG maladies rares de la DGOS, e-GENODENT, Fonds d'Intervention Régionale de l'Agence Régionale de Santé Grand Est Innovation en santé (2022-2025), le FEDER de l'UE Interreg V Rhin Supérieur, RARENET, la Filière TETE COU, la Fondation maladies rares, Fondation FORCE 2023.

Interreg Rhin Supérieur | Oberrhein