

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2015

Thèse n° 2015-TOU3-3004

THÈSE

Pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Julie PIENKOWSKI

Le 20 janvier 2015

MISE AU POINT SUR L'ODONTOHYPOPHOSPHATASIE

Directeur de thèse : DOCTEUR Frédéric VAYSSE

JURY

Président :	Professeur Danielle DUFFAUT-LAGARRIGUE
Assesseur :	Docteur Frédéric VAYSSE
Assesseur :	Docteur Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN
Assesseur :	Docteur Sara DALICIEUX-LAURENCIN
Membre invité :	Professeur Jean Pierre SALLES



➔ DIRECTION

ADMINISTRATEUR PROVISOIRE

Mr Hugues CHAP

ASSESEURS DU DOYEN

• ENSEIGNANTS :

Mr CHAMPION Jean

Mr HAMEL Olivier

Mr POMAR Philippe

• PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme GRIMOUD Anne-Marie

• ÉTUDIANT :

Mr HAURET-CLOS Mathieu

CHARGÉS DE MISSION

Mr PALOUDIER Gérard

Mr AUTHER Alain

RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme MORICE Marie-Christine

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

Mr LAGARRIGUE Jean +

Mr LODTER Jean-Philippe

Mr PALOUDIER Gérard

Mr SOULET Henri

➔ ÉMÉRITAT

Mme GRÉGOIRE Geneviève

Mr PALOUDIER Gérard

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

56.01 PÉDODONTIE

Chef de la sous-section :

Professeur d'Université :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Chargés d'Enseignement :

Mr VAYSSE

Mme BAILLEUL-FORESTIER

Mme NOIRRIT-ESCLASSAN, Mr VAYSSE

Mme DARIES, Mr MARTY

Mr DOMINÉ

56.02 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

Chef de la sous-section :

Maîtres de Conférences :

Assistants :

Chargés d'Enseignement :

Mr BARON

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Mme ELICEGUI, Mme OBACH-DEJEAN, Mme YAN-VERGNES

Mme MECHRAOUI, Mr MIQUEL

56.03 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

Chef de la sous-section :

Professeur d'Université :

Maître de Conférences :

Assistant :

Chargés d'Enseignement :

Mr HAMEL

Mme NABET, Mr PALOUDIER, Mr SIXOU

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Mlle BARON

Mr DURAND, Mr PARAYRE

57.01 PARODONTOLOGIE***Chef de la sous-section :*** **Mr BARTHET**

Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN

Assistants : Mr MOURGUES, Mme VINEL

Chargés d'Enseignement : Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER

57.02 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION***Chef de la sous-section :*** **Mr CAMPAN**

Professeur d'Université : Mr DURAN

Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY

Assistants : Mme BOULANGER, Mme CROS, Mr EL KESRI

Chargés d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

57.03 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE)***Chef de la sous-section :*** **Mr KÉMOUN**

Professeurs d'Université : Mme DUFFAUT

Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr KEMOUN, Mr POULET

Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mme PESUDO, Mme SOUBIELLE

Chargés d'Enseignement : Mr BLASCO-BAQUE, Mr SIGNAT, Mme VALERA

58.01 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE***Chef de la sous-section :*** **Mr GUIGNES**

Maîtres de Conférences : Mr DIEMER, Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE

Assistants : Mr ARCAUTE, Mr BONIN, Mr BUORO, Mme DEDIEU, Mme DUEYMES, Mr MICHETTI

Chargés d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mr ELBEZE, Mr MALLET

58.02 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)***Chef de la sous-section :*** **Mr CHAMPION**

Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR

Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS

Assistants : Mr CHABRERON, Mr GALIBOURG, Mr HOBEILAH, Mr KNAFO, Mme SELVA

Chargés d'Enseignement : Mr BOGHANIM, Mr DESTRUHAUT, Mr FLORENTIN, Mr FOLCH, Mr GHRENNASSIA, Mme LACOSTE-FERRE, Mr POGEANT, Mr RAYNALDY, Mr GINESTE

58.03 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE***Chef de la sous-section :*** **Mme JONJOT**

Professeur d'Université : Mme GRÉGOIRE

Maîtres de Conférences : Mme JONJOT, Mr NASR

Assistants : Mr CANIVET, Mme GARNIER, Mr MONSARRAT

Chargés d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mr ETIENNE, Mme MAGNE, Mr TREIL, Mr VERGÉ

*L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891).*

Mise à jour au 1^{er} décembre 2014

Remerciements

A mon Charles, ma moitié, mon confident. Tu m'es indispensable.

Pour ta patience et ton optimisme au quotidien qui m'ont permis d'en arriver là où on en est maintenant. A toi qui sais m'écouter, me reconforter et me faire rire. Merci d'être là, tu me rends la vie plus belle. Je nous souhaite plein de belles aventures ensemble, le meilleur est à venir !

A mes parents, qui se sont tant impliqués dans ce travail. Merci pour vos nombreuses relectures et vos conseils avisés. Vous nous avez transmis la fibre médicale.

Merci pour votre soutien à toute épreuve, pour votre énergie à toujours nous montrer ce qu'il y a de mieux en chacun de nous.

J'espère réussir comme vous l'avez fait.

A ma sœur, Yonmouth tu es un peu un modèle. C'est toi qui franchit les étapes de la vie et qui m'en montre le meilleur chemin, (à quelques mois près j'ai failli te détrôner pour la thèse). A Sissi l'Impératrice & au sirop de vitamine C qui n'aura pas fait long feu.

Je te souhaite plein de bonheur avec Pierre, je ne voudrais pas d'autre beau frère !

A mon tit frère, Turmouth à qui la persévérance ne fait pas défaut.

A ces moments de notre enfance passés à jouer aux Légo ou au cowboy dans la piscine. Toi qui est le maître de la procrastination : « à quoi bon faire aujourd'hui ce que je peux remettre à demain ? » ;) Tu peux être fier de tous tes efforts.

A mes tantes et oncles par alliance, mes grands parents Renée, Lucien, Huguette et papi Jacques.

A mes cousins, cousines.

A mon binôme, Denis, Deudeu, pour ces années de clinique à me supporter et à me comprendre (et si ce n'était qu'en clinique !). A ce duo qu'on formait et qui me manque.

A Xavier, mon trinôme de choc !

A mes copains de promo, une attention spéciale à ma Laura, pour son dynamisme à toujours organiser quelque chose ; à Christelle, Jérémy (loulou) et Auriane, et tous ceux de la promo Dentairêves.

Une grande pensée à Jérémy Z.

A ma Team Poney, Cindy, Perrine, Sébastien, Frédéric & Bastien pour tous ces moments vécus avec nos chevaux, sous le soleil, sous la pluie. A tous ces week-end passés ensemble avant et après les concours. Merci pour votre soutien dans mon combat sportif, pour votre présence bienveillante, vos encouragements qui m'ont permis d'aller bien plus loin que je ne l'aurais espéré. (Et c'est pas fini !)

A ma tribu, Julia, Alicia, Hugo, Julien, Charlène, Hélène, et Nelly que le temps ne dissoudra jamais. A notre adolescence qui continuera de vivre pendant nos soirées (Ça fait 10 ans déjà les gars !).

A ma p'tite Marine, Dengor. A tous ces fou-rires qu'on a pu avoir au club hippique comme au lycée et même après !

A mes amis de médecine et de prépa, Raphifou, Ludo, Rudy, Théo, Camille, Sophie.

A Yves Carillo, pour m'avoir accepté si naturellement dans ton cabinet, pour tes conseils avisés et tes petites astuces. Merci à toute l'équipe pour m'avoir si bien intégrée. A Joëlle, pour tes bons petits plats.

Merci à tous ceux qui ont contribué à ce travail, notamment à Françoise Auriol.

A Chléo, pour ces heures passées sur mon bureau & à Oural, « OdB », mon poney.

À notre Présidente du jury

Madame le Professeur **Danielle DUFFAUT- LAGARRIGUE**

- ☒ Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- ☒ Lauréat de la Faculté de Médecine,
- ☒ Docteur en Chirurgie Dentaire,
- ☒ Docteur en Sciences Odontologiques,
- ☒ Docteur d'État en Odontologie,
- ☒ Habilité à Diriger des Recherches.

*Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de présider notre jury de thèse.
Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.*

À notre Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur **Frédéric Vaysse**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Chef de la sous-section de Pédodontie,
- Chef du Pôle Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme d'Etudes Approfondies en Imagerie et Rayonnement en Médecine.

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail.

Nous espérons que le résultat est à la hauteur de vos projets.

*Nous vous sommes reconnaissants pour vos enseignements et
pour la qualité de votre pédagogie.*

*Vous trouverez dans ce travail le témoignage de notre
reconnaissance et de notre profond respect.*

À notre jury

Madame le Docteur **Emmanuelle Noirrit-Esclassan**

- Maître de Conférence des Université, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Ancienne Interne des Hôpitaux,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

*Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir spontanément
accepté de siéger parmi notre jury de thèse.
Nous vous remercions pour votre enseignement et vos conseils
durant notre cursus.*

À notre Jury,

Madame le Docteur **Sara Dalicieux- Laurencin**

- Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire de Parodontologie.

*Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faite de siéger
parmi notre jury.*

*Par vos conseils et votre disponibilité vous nous avez encouragés à
la réalisation de ce mémoire.*

*Veillez accepter le témoignage de notre profond respect et de
notre sincère admiration.*

Monsieur le Professeur **Jean Pierre Salles**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en Médecine
- Docteur en Médecine
- Docteur de l'Université Paul Sabatier
- Coordinateur du site de Toulouse, Centre de Référence des Maladies Rares du métabolisme du calcium et du phosphore
- Coordinateur du site de Toulouse, Centre de Compétence des Maladies Osseuses Constitutionnelles
- Responsable des étudiants

Nous vous remercions pour votre implication dans ce travail, nous savons que le sujet vous tient à cœur.

Merci d'y avoir apporté vos connaissances, vos compétences et votre disponibilité. Vos conseils et votre soutien dans cette recherche ont été des aides précieuses qui ont contribué à l'aboutissement de ce travail. Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	15
I - L'hypophosphatasie	16
I-1 - Les différentes formes d'hypophosphatasie	16
I.1.1 - Définition	16
I.1.2 - Données épidémiologiques	16
I.1.3 - Classification de l'hypophosphatasie : 6 formes	16
I.1.3.i - La forme périnatale létale	17
I.1.3.ii - La forme périnatale bénigne	17
I.1.3.iii - La forme du nourrisson	18
I.1.3.iv - La forme de l'enfant	18
I.1.3.v - La forme de l'adulte	19
I.1.3.vi - L'odontohypophosphatasie	19
I.1.4 - Dosage plasmatique de la phosphatase alcaline	19
I.2 - Diagnostics différentiels	20
I.2.1 - Les causes de fragilités osseuses	20
I.2.1.i L'ostéogénèse imparfaite ou Maladie des os de verres	20
I.2.1.ii - Le rachitisme	21
I.2.2- La maltraitance infantile	21
I.2.3 - Les pathologies dentaires	22
I.2.3.i - Parodontites agressives	23
I.2.3.ii - Parodontites chroniques	23
I.2.3.iii - Parodontites manifestation d'une maladie générale	24
II - Cas cliniques	25
II.1 - NAH. Yasmin	25
II.1.1 - La famille	25

II.1.2 - Histoire de la maladie & prise en charge pédiatrique	26
II.1.3 - Point de vue dentaire	27
II.1.4 - Tests génétiques	27
II.2 - GER. Lucile	28
II.2.1 - La famille	28
II.2.2 - Histoire de la maladie & prise en charge pédiatrique	28
II.2.3 - Point de vue dentaire	29
II.2.4 - Tests génétiques	30
II.3 - MIQ. Alexandre	30
II.3.1 - La famille	30
II.3.2 - Histoire de la maladie & prise en charge pédiatrique	30
II.3.3 - Point de vue dentaire	31
II.3.4 - Tests génétiques	33
II.4 - BAC. Floran	34
II.4.1 - La famille	34
II.4.2 - Histoire de la maladie & prise en charge pédiatrique	34
II.4.3 - Point de vue dentaire	35
II.4.4 - Tests génétiques	36
II.5 - ROU. Maxime	37
II.5.1 - La famille	37
II.5.2 - Histoire de la maladie & prise en charge pédiatrique	37
II.5.3 - Point de vue dentaire	37
II.5.4 - Tests génétiques	37
III - Description de la maladie	40
III.1 - Rappels sur la physiologie de l'appareil bucco-dentaire	40
III.1.1 - Formation de l'organe dentaire et des structures adjacentes	40

III.1.2 - L'émail	42
III.1.3 - La dentine	43
III.1.4 - Le ciment	44
III.1.5 - L'os alvéolaire	44
III.1.6 - le ligament parodontal	44
III.2 - Les aspects biologiques	44
III.2.1 - Généralités sur les phosphatases alcalines	45
III.2.2 - Les phosphatases alcalines non spécifiques de tissus (TNLSAP)	46
III.2.3 - Les substrats des TNLSAP	47
III.2.3.i - La phosphoéthanolamine	47
III.2.3.ii - Le phosphate de pyridoxal	47
III.2.3.iii - Le pyrophosphate inorganique	48
III.3 - Effet de l'hypophosphatasie sur le développement dentaire	49
III.4 - Aspects génétiques & moléculaires	51
III.5 - Les moyens de diagnostic	53
III- 6 - Les thérapies	54
III.6.1 - Historique des traitements mis en œuvre	54
III.6.2 - Traitements complémentaires	55
III.6.3 - Formes recombinantes de phosphatase alcaline	55
IV- Conclusion	57
V- Bibliographie	58
Glossaire	62

INTRODUCTION

Le terme d'hypophosphatasie (HPP) a été utilisé pour la 1^{ère} fois en 1948 par le Dr John Campbell Rathburn pour décrire un enfant atteint de rachitisme sévère couplé à une activité de la phosphatase alcaline très basse (1). Il s'agit d'une maladie métabolique héréditaire rare responsable d'un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde pouvant être associé ou non à des problèmes dentaires. (2, 3)

Cette affection est essentiellement connue chez les enfants de par l'importance des symptômes associés. On connaît l'incidence des formes sévères qui sont généralement diagnostiquées dès la naissance mais qu'en est il des formes moins symptomatiques notamment chez l'adulte ? Cette maladie semblerait être sous diagnostiquée en particulier dans la forme dentaire, ou confondue avec des parodontopathies idiopathiques.

L'objectif de ce travail est de proposer une mise au point sur l'odontohypophosphatasie, son diagnostic et sa prise en charge odontologique.

Nous aborderons successivement les aspects fondamentaux de la maladie ; ses différentes manifestations au travers de cas cliniques notamment pédiatriques puis les spécificités de l'atteinte dentaire.

I- L'hypophosphatasie

I.1 - Différentes formes d'hypophosphatasie

I.1.1 - Définition

L'hypophosphatasie est une maladie génétique liée à une mutation du gène ALPL situé sur le chromosome 1q36. Elle est caractérisée par des atteintes osseuses et/ou dentaires dues à un défaut de minéralisation secondaire à un déficit enzymatique en phosphatase alcaline (2, 4, 5, 6). (HPP ; OMIM #146300, 241500, 241510)

I.1.2 - Données épidémiologiques

La prévalence des formes sévères de la maladie est estimée à 1/100000 (2).

Celle des formes plus modérées est difficile à estimer compte tenu de leur variabilité.

En 2011, les prévalences des formes sévères et modérées ont été estimées en Europe sur les bases de données des mutations de la phosphatase alcaline non tissu spécifique et sont respectivement de 1/300000 et 1/6370. (7) Il n'y a pas d'étude de prévalence des formes odontologiques.

I.1.3 - Classification de l'HPP : 6 formes

L'expression clinique de la maladie est extrêmement variable. Cependant on peut regrouper les différentes formes d'hypophosphatasie en fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes. Fraser et al. proposent en 1957 une classification selon l'âge d'apparition des signes. On décrit ainsi 6 formes : périnatale létale, périnatale bénigne, du nourrisson, de l'enfant, de l'adulte et l'odontohypophosphatasie (2, 4, 5, 7). La sévérité de la maladie dépend de la précocité d'apparition des signes.

I.1-3.i - La forme périnatale létale

La forme périnatale est la plus sévère, elle est généralement mortelle in utero ou dans les quelques jours qui suivent la naissance (2). Elle se caractérise par une absence de minéralisation osseuse et des membres courts (Fig 1). Lorsque les nouveaux nés survivent après la naissance, ils présentent des problèmes respiratoires secondaires à des malformations pulmonaires et des déformations de la cage thoracique. (4, 5)



Figure 1 : Radiographie d'un fœtus avorté. On note un important défaut de minéralisation sur l'ensemble du squelette. Radiographie extraite du Hong Kong Journal of Pédiatric.

I.1.3.ii - La forme périnatale bénigne

Le tableau clinique de la forme périnatale bénigne associe des membres courts et incurvés et des os longs qui sont marqués par leur irrégularité avec un aspect bosselé.

Contrairement à la forme létale, on observe une amélioration spontanée des défauts de la minéralisation osseuse.

I.1.3.iii - La forme du nourrisson

L'hypophosphatasie du nourrisson est reconnue vers l'âge de 6 mois devant l'association d'un retard staturo-pondéral et un rachitisme extrêmement sévère. Les signes cliniques du rachitisme sont associés à des déformations des os voire à des fractures, ainsi qu'à des surinfections pulmonaires. Les lésions osseuses sont plus modérées que dans la forme précédente et peuvent présenter une amélioration spontanée. L'état général est altéré suite à une hypercalcémie qui est souvent à l'origine de lésions rénales de type néphrocalcinose. Cette forme est létale dans 50% des cas (2, 8). Le tableau peut s'alourdir par des crises convulsives.



Figure 2 : Radiographie du genou d'un nourrisson atteint d'hypophosphatasie (à gauche) et d'un enfant normal de 9 mois (à droite).

I.1.3.iv - La forme de l'enfant

Chez l'enfant, les signes de la maladie sont très variables. Bien qu'ils soient moins importants, le tableau clinique complet est caractéristique des maladies osseuses constitutionnelles : les enfants sont de petite taille, ils présentent une démarche « en canard » et sont sujets à des fractures métaphyso-diaphysaires suite à des traumatismes mineurs et à des déformations osseuses métaphysaires. L'étude de la densité minérale

osseuse révèle des valeurs basses ; des plages de déminéralisations peuvent être observées sur les métaphyses élargies. Les enfants peuvent souffrir de craniosténose pouvant nécessiter une intervention chirurgicale de craniectomie pour éviter une hydrocéphalie. On décrit également des lésions inflammatoires multifocales qui peuvent être un mode particulier de révélation de la maladie. On note aussi des atteintes dentaires avec la chute prématurée de dents temporaires. Ceci survient avant l'âge de 5 ans en raison d'un système d'attache défectueux des dents à l'os alvéolaire. (5, 7, 9)

I.1.3.v - La forme de l'adulte

La forme adulte est moins caractéristique. Elle est souvent découverte de manière fortuite à l'occasion de douleurs importantes des pieds ou de la région pelvienne qui sont la conséquence de fissures ou de fractures survenues lors de traumatismes mineurs. (10) D'un point de vue dentaire, les patients atteints des formes adultes d'hypophosphatasie ont des troubles de l'émail et une mobilité dentaire anormale. On retrouve à l'anamnèse des antécédents de fractures et de « rachitisme » pendant l'enfance ou l'adolescence ainsi qu'une perte prématurée des dents de lait. Cette symptomatologie s'accompagne de prédispositions au développement de chondrocalcinoses, provoquées par l'accumulation de dépôts articulaires de pyrophosphate de calcium. (11, 12)

I.1.3.vi - L'odontohypophosphatasie (OMIM # 146300)

L'odontohypophosphatasie se caractérise principalement par des atteintes dentaires notamment une exfoliation précoce de certaines dents sans lésions squelettiques.

Les patients présentent un taux de phosphatase alcaline anormalement bas. (13)

Nous étudierons de façon plus approfondie cette forme au travers de cas cliniques.

I.1.4 - Dosage plasmatique de Phosphatase alcaline

Le taux sanguin de PAL varie en fonction de l'âge. Chez l'enfant, les iso-formes hépatiques (25 %) et osseuses (67 %) prédominent. Les PAL sériques reflètent principalement le turn

over osseux. Deux périodes d'élévation des PAL sont physiologiques : la période néonatale puis la puberté. Il est donc important d'interpréter le taux en fonction de l'âge de l'enfant et en se référant aux normes données par le laboratoire par tranche d'âge.

Age	Quantité
Enfant	90-450 UI/l
Adulte	40-100 UI/l
> 60 ans	50-130 UI/l

Tableau 1 : Valeurs normales de la Phosphatase Alcaline à différentes périodes de la vie.

I.2 - Diagnostics différentiels

Plusieurs syndromes de fragilité osseuse peuvent être évoqués devant les formes cliniques précédentes et vont nécessiter un avis spécialisé. L'atteinte dentaire peut parfois être confondue avec certaines parodontopathies.

I.2.1 - Les causes de fragilités osseuses

I.2.1. i - Ostéogénèse imparfaite ou Maladie des os de verres

Durant les premières années de vie c'est l'ostéogénèse imparfaite qui ressemble le plus à l'hypophosphatasie. (14, 15)

Il s'agit d'une maladie génétique affectant la synthèse du collagène de type I de façon qualitative et quantitative. Cela génère une fragilité osseuse responsable de déformations et de fractures osseuses multiples.

On remarque une insuffisance de croissance du tiers inférieur de la face qui modèle un faciès triangulaire caractéristique de la maladie.

La dentinogénèse imparfaite (DI) est la manifestation orale de l'OI. Les dents temporaires sont plus affectées que la denture permanente. (16) Les anomalies sont généralement

constatées dès le début de l'éruption des dents par une dyschromie de la couronne. Les modifications de la teinte peuvent aller du jaune brun au bleu gris. (17)

On note un défaut de minéralisation dentaire mais le ciment et le parodonte ne sont pas affectés par la maladie contrairement à l'HPP.

Les clichés radiologiques sont pathognomoniques ; ils sont caractérisés par la présence de racine frêles et courtes, des couronnes bulbeuses et une oblitération précoce de la pulpe. Des attritions importantes sont fréquentes chez les patients atteints d'OI. (16, 17)

I.2.1.ii - Rachitisme

Le rachitisme peut être une maladie carencielle ou génétique. En effet la carence en vitamine D peut provenir d'un déficit alimentaire ou solaire. La forme héréditaire est due à la mutation d'un gène codant pour une enzyme intervenant dans la synthèse de la vitamine D. On l'appelle aussi rachitisme hypocalcémique vitamine D dépendant. La prévalence à la naissance est estimée à environ 1/2 000. Cette maladie est liée à une perturbation du métabolisme phosphocalcique. La mutation génétique se situe sur le chromosome 12 et entraîne une altération de l'enzyme 1-alpha-hydroxylase. Cela se traduit par un défaut de synthèse de la vitamine D qui conduit à des problèmes d'absorption en calcium et en phosphate. Les manifestations cliniques sont relativement précoces ; lors de la 1ère année de vie on constate une hypotonie, une tétanie, des convulsions, une faiblesse musculaire et un retard de croissance. Au cours de leur développement, les patients présentent des déformations squelettiques : jambes arquées et chapelet costal. Ces troubles s'accompagnent d'une hypophosphatémie modérée. Le bilan phosphocalcique et le dosage de la vitamine D permettent le diagnostic. (6)

II.2.2- La maltraitance infantile

La maltraitance physique concerne environ 5300 enfants par an en France et est responsable de près de 500 décès par an et autant de séquelles graves. C'est une situation fréquente, multiple dans ses aspects et délicate à repérer en évitant toute sous-estimation comme surestimation. Les circonstances de diagnostic sont difficiles, le plus souvent celle-ci doit être suspectée derrière un autre motif de consultation.

L'association de plusieurs lésions d'âges et de types différents telles que des ecchymoses, des brûlures, des fractures du crâne, du col mandibulaire ou des os long ou autres lésions internes et ceux de façon non expliquée par un seul traumatisme doit faire suspecter une maltraitance (14).

Parmi les examens systématiques devant une situation présumée de maltraitance, il faut réaliser une numération des facteurs sanguin (NFS), une étude de l'hémostase, une recherche de toxiques ainsi que des examens radiographiques du squelette.

La présence de lésions osseuses et de fractures multiples, d'âges différents, avec la présence de cals osseux, d'arrachements métaphysaires et de décollements périostés doit faire évoquer un syndrome de Silverman. (18)

I.2.3 - Les pathologies dentaires

Les parodontopathies sont des maladies complexes, d'origine infectieuse multifactorielle. Elles présentent « *des symptômes et des signes cliniques qui peuvent inclure une inflammation visible ou non, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués d'importance variable, la formation de poches en rapport avec des pertes d'attaches et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et peuvent conduire à des pertes de dents* » selon la définition de l'ANAES (19). C'est une maladie qui entraîne la destruction du tissu de soutien de la dent.

La classification de l'Académie Américaine de Parodontologie (Armitage 1999) distingue trois types de parodontites :

- Les parodontites agressives
- Les parodontites chroniques
- Les parodontites en tant que manifestations de maladies systémiques.

Lorsque l'atteinte concerne moins de 30% des sites, on parle de forme localisée, lorsque plus de 30% des sites sont affectés on parle de parodontite généralisée.

On distingue des degrés de sévérités en fonction de la perte d'attache : légère (1 à 2 mm) ; modérée (3 à 4 mm) et sévère (> 5mm). (20)

Le parodonte temporaire évolue avec la dent. L'atteinte parodontale profonde en denture temporaire est essentiellement rencontrée dans le cas de syndromes généraux.

Les stades initiaux de ces parodontites débuteraient à l'âge de 3-4ans, mais elles sont essentiellement diagnostiquées vers l'âge de 7-9 ans. (21)

I.2.3.i - Parodontites agressives

Les parodontites agressives représentent 5 à 10% des formes de maladie parodontale. Elles commencent à la puberté mais sont généralement diagnostiquées par hasard quelques années plus tard. La progression est modérément rapide et se fait par crises. Lors de la phase initiale, les premières molaires et les incisives sont les secteurs les plus atteints. Parmi les parodontites agressives, on regroupe les maladies parodontales anciennement dénommées parodontites juvéniles (PJ). (20) Elles correspondent à une inflammation de la gencive avec une plaque dentaire peu abondante. Elles intéressent des patients âgés de 12 à 20 ans. L'atteinte des tissus superficiels est disproportionnée par rapport à celle des tissus de soutien qui subissent une lyse de 4 à 5 mm par an. La pathologie, extrêmement destructrice, débute autour de la période pubertaire. Ce phénomène correspond à une alvéolyse verticale qui est visible radiologiquement. Cela provoque une mobilité des incisives et des premières molaires. (22, 23)

I.2.3.ii - Parodontites chroniques

Les lésions parodontales chroniques sont caractérisées par la présence d'une inflammation gingivale et par la formation de poches parodontales, du fait de la migration apicale de l'épithélium de jonction. (21)

La parodontite chronique localisée (PCL) est la maladie parodontale dont la prévalence est la plus élevée. Elle débute après 30 ans et ne dépend pas à priori d'une maladie générale. Son évolution est progressive et intermittente.

Les parodontites chroniques sont provoquées par les facteurs locaux, les défenses immunitaires favorisent la croissance de plusieurs espèces bactériennes de la plaque et inhibent certaines autres. Le dépôt de plaque est favorisé par des conditions anatomiques ou biochimiques particulières au patient. La présence de *Porphyromonas gingivalis* dans les poches parodontales semble être un facteur favorisant. (23)

I.2.3.iii - Parodontites manifestation d'une maladie générale

Les parodontites en tant que manifestations de maladies systémiques ou type IV peuvent atteindre les deux dentures et surviennent lors de l'éruption des dents temporaires. Ces parodontites sont rares, leur prévalence est de 0.1% à 1% selon les auteurs. Elles sont caractérisées par une inflammation gingivale et une destruction de l'os alvéolaire qui entraîne une mobilité voire la perte des dents atteintes. On note également quelques atteintes ORL et une perturbation des polynucléaires neutrophiles ou des macrophages. Elles peuvent être associées à des pathologies générales dont elles sont parfois un signe évocateur. Il peut s'agir de :

- Syndrome de Papillon Lefèvre : affection génotypique associant une dyskératose de la paume des mains et de la plante des pieds et une parodontolyse très rapide, consécutive au déficit de mobilité des neutrophiles, touchant les dents temporaires puis les dents permanentes.
- Syndrome de Chediak Higashi : maladie héréditaire récessive caractérisée par des affections sévères surtout au niveau respiratoire associées à une perte précoce des dents temporaires
- Leucémies
- Acrodynie : Troubles vasomoteurs des extrémités s'observant chez l'enfant entre 6 mois et 5 ans, dû à une intoxication médicamenteuse le plus souvent à base de mercure.
- Diabète juvénile
- SIDA

(20, 22)

En synthèse

- L'Hypophosphatasie est une maladie rare, d'origine génétique.
- Le gène en cause est le gène ALPL situé sur le chromosome 1q36. Il code pour la phosphatase alcaline.
- La mutation entraîne un défaut de synthèse de la trame minérale au niveau de l'os et des dents.
- Plusieurs formes existent, plus elles sont précoces plus elles sont sévères.
- Différents diagnostics différentiels peuvent être évoqués : ostéogénèse imparfaite, maltraitance infantile, rachitisme, maladies parodontales.
- Un des éléments de dépistage est un taux sanguin de phosphatase alcaline anormalement bas par rapport aux normes de l'âge.

II - Cas cliniques

II.1 - NAH. Yasmin

Yasmin Nah. est née le 23 mars 2009 et présente une forme mixte d'hypophosphatasie périnatale sévère associée à des atteintes dentaires.

II.1.1- La famille

Le père mesure 168cm et sa mère mesure 160cm.

Les parents sont consanguins, Yasmin est le deuxième enfant d'une fratrie de 3. Il n'y a pas d'atteintes chez les autres enfants de la famille.

II.1.2 - Histoire de la maladie & prise en charge pédiatrique



L'hypophosphatasie de Yasmin est évoquée en anté-natal devant une fracture humérale et des incurvations des os longs.

A la naissance, à 38 semaines d'aménorrhée, l'enfant présente un retard de croissance intra utérin : elle pèse 2,930 kg, mesure 46,00 cm et son périmètre crânien (PC) est de 33,5 cm.

(N.B : Paramètres de naissance normaux : Taille 50 cm, Poids 3500 g, PC 35 cm)

Au 3ème mois de vie la symptomatologie se complique d'une hypercalcémie.

Yasmin souffre d'une insuffisance respiratoire restrictive en février 2010.

Elle est opérée d'une craniosténose en juillet 2010 devant une hypertension intracrânienne aiguë, elle est alors âgée d'1 an 4 mois.

Devant un retard de croissance sévère, (cassure de sa courbe pondérale à 10 mois et de sa courbe staturale à 16 mois) Yasmin est mise sous nutrition entérale d'abord par sonde naso-gastrique en février 2010, puis par une gastrostomie en avril 2011. La croissance staturale s'améliore avec dépassement de la courbe des -3 DS.

En décembre 2013, Yasmin présente une otite séreuse avec déficit audiométrique bilatéral de 40 décibels justifiant la mise en place de drains trans-tympaniques.

L'ostéodensitométrie de Yasmin révèle une importante ostéopénie, notamment au niveau du rachis (DMO à 0,287 g/cm²). Elle présente, à l'âge de 4 ans un retard de taille de -3DS et un indice de masse corporelle (IMC) à 14, ce qui est très faible.

Il faut noter que le dosage des phosphatases alcalines est difficile chez Yasmin tant la valeur est faible < 5 UI/l, ce qui est pathognomonique de l'hypophosphatasie. La norme pour un enfant de cet âge se situe entre 90 et 450 UI/L

En Mars 2014 débute le traitement par phosphatase alcaline recombinante.

II.1.3- Point de vue dentaire

On constate une perte de la plupart des dents temporaires, notamment des incisives. Une des dents est tombée la veille de son hospitalisation le 27 septembre 2013. La présence de caries dentaires a été signalée en mars 2013.

L'absence du bloc incisivo-canin et la position basse de la langue entretiennent le début de prognathisme. (Fig. 3)



Figure 3 : Photographie du maxillaire le 14 janvier 2014 : on note l'absence du bloc incisivo-canin

Lors d'une consultation dentaire, des pansements type CVI (ciment de verre ionomère) sont posés sur les molaires temporaires (55, 64, 75, 85) pour les protéger ; elles présentent une mobilité augmentée. On note sur la 85 une carie mésiale sous gingivale. Ces dents sont en cours de résorption, le plancher dentinaire est très fin.

Après quelques mois de traitement par l'Asfotase alpha, on note une amélioration de la mobilité des dents. Cela va permettre d'appareiller Yasmin afin de lui faciliter l'alimentation.

II.1.4 - Tests génétiques

Les tests génétiques pratiqués révèlent une forme homozygote ou hémizygotique pour la mutation c.896T>C.

II.2 - GER. Lucile

II.2.1 - La famille

Lucile est née le 06 février 1990, son père mesure 181 cm et sa mère 167 cm.

Une cousine germaine présente une maladie osseuse, un nanisme étiqueté thyroïdien.

II.2.2 - Histoire de la maladie & prise en charge pédiatrique

La maladie de Lucile à longterm était rattachée à une ostéochondrodysplasie. Les premiers bilans avec un dosage des phosphatases alcalines sont fait à l'âge de 8 ans.

Elle présente une hypophosphatasie néonatale sévère.

A la naissance, à 40 semaines d'aménorrhée, elle pèse 3,560 kg pour 45 cm et le périmètre crânien est de 35 cm ; elle est de petite taille pour l'âge gestationnel.

Elle est traitée par hormone de croissance sous l'indication d'un retard de croissance intra utérin.

En 1995 elle est immobilisée pour des tassements vertébraux suite à un accident de la voie publique, son état s'améliore mais il persiste des douleurs électives à la palpation.

Lucile est atteinte d'une insuffisance respiratoire restrictive par déformation de la cage thoracique qui évolue bien.

Elle présente progressivement des difficultés motrices importantes et des fractures multiples : fracture des deux fémurs en 2012, une fracture spontanée du poignet gauche (scaphoïde) en septembre 2013.

Une cyphose dorsale importante d'aggravation progressive est traitée par un corset mais elle souffre toujours de lombalgies et de gonalgies importantes et doit se déplacer en fauteuil roulant.

Ces problèmes locomoteurs sont pour partie responsables d'une importante prise pondérale pour laquelle elle bénéficie d'un suivi spécifique.

Les douleurs osseuses chroniques nécessitent des traitements antalgiques puissants, notamment morphiniques.

L'ostéodensitométrie de Lucile montre une ostéopénie diffuse avec une DMO à 0,926 g/cm² sur le corps entier ; sur le rachis il existe également une ostéopénie avec une DMO à 1,039 g/cm².

Le dernier bilan biologique de juillet 2014, révèle une valeur des phosphatases alcaline très basse : **5,0 UI/l**

II.2.3 - Point de vue dentaire

En 2002, le bilan dentaire révèle une parodontite sévère généralisée (Fig. 4 a et b). Le prélèvement microbiologique réalisé en février 2006 confirme la présence d'une flore parodontopathogène importante : *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Tannerella forsythensis*. La quantification des bactéries cariogènes montre la présence de *Lactobacillus spp* (> 10⁶ bactéries/ml de salive) correspondant à un risque carieux très élevé.

On note un effondrement du niveau osseux dans tous les secteurs. Plusieurs traitements ont été mis en œuvre : détartrage et surfaçage dentaire et maintenance.

Par ailleurs on retrouve un élargissement du volume pulpaire de la 46 et quelques hypoplasies de l'émail

La mobilité de certaines dents a conduit à leur avulsion puis mise en place d'une contention des dents définitives 33-43 en 2007 puis 13-23 en mai 2008.

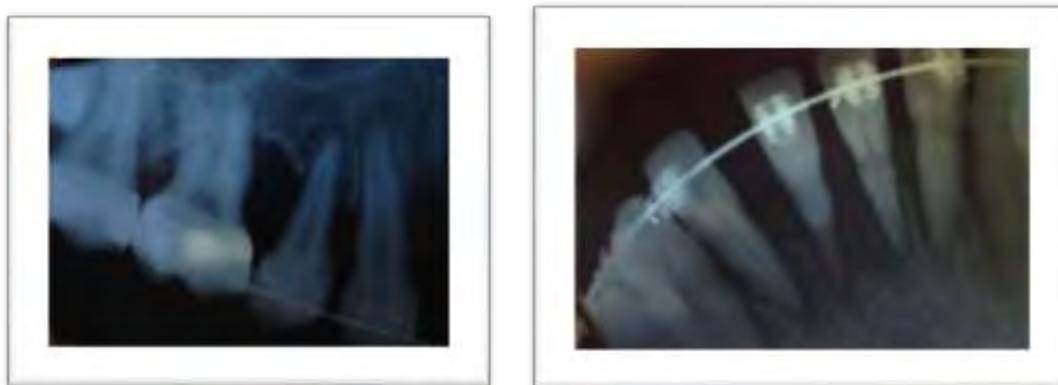


Figure 4 a et b : Rétroalvéolaire de Ger. Lucile en février 2006. a) secteur maxillaire droit : on note une perte osseuse importante et la présence de granulomes apicaux au niveau des prémolaires. b) secteur antérieur mandibulaire : perte osseuse importante sur le secteur incisif.

II.2.4 - Tests génétiques

L'hypophosphatasie est confirmée grâce aux tests génétiques qui révèlent une mutation sur le gène ALPL de type hétérozygote composite (V111N et à 115V). Une mutation est dite hétérozygote composite lorsque les deux allèles sont mutés à des loci différents.

II.3 - MIQ. Alexandre

II.3.1 - la famille

Miq. Alexandre est né le 15 août 2009, il est le seul enfant du couple.

Son père mesure 180 cm, sa mère 173 cm.

II.3.2 - Histoire de la maladie & prise en charge pédiatrique

Dans ses antécédents, on note une naissance à 41 semaines d'aménorrhée, avec une taille relativement petite de 48 cm, un poids de 3.585 kg. Le périmètre crânien est à 35 cm. Il a tout à fait rattrapé ce retard de croissance.

On note cependant que lors de l'accouchement par voie basse, Alexandre présente une fracture de la clavicule. Il souffre d'une autre fracture du poignet gauche sur une chute de sa hauteur.

Sur l'analyse radiographique du rachis de face, des deux genoux de face et des avant bras de face on note essentiellement des anomalies de modelage métaphysaire des deux genoux avec un aspect discrètement élargi de la diaphyse, un aspect irrégulier et une condensation des berges métaphysaires. Au niveau de l'avant bras : on ne visualise pas de déformation des deux os, absence d'ulna court. Au niveau du rachis (fig. 5a et 5b) : la hauteur des corps vertébraux à l'étage lombaire et thoracique bas est normale, absence de tassement. Il semble exister une discrète déminéralisation osseuse. Toutefois le bilan ostéodensitométrique ne montre pas d'ostéopénie ; avec une DMO totale à 0,791 g/cm² à l'âge de 4 ans et demi.

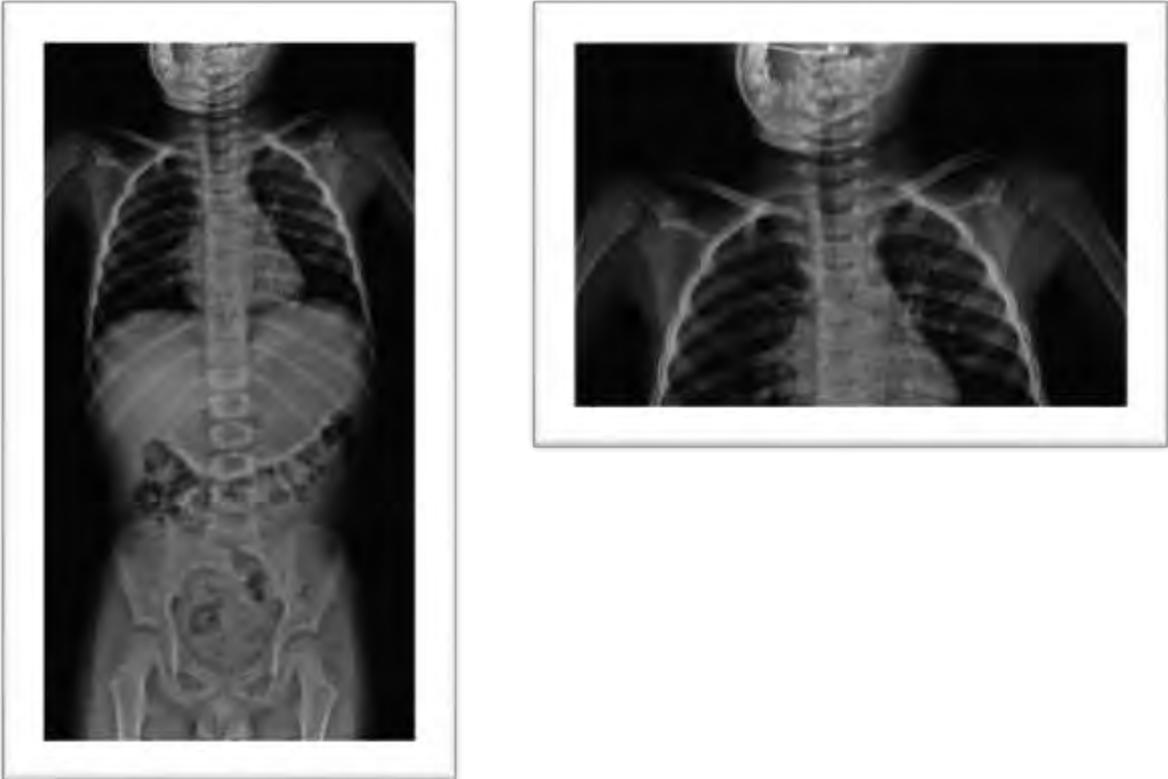


Figure 5a, 5b : Radiographie du rachis de face

II.3.3 - Point de vue dentaire

Alexandre est vu en consultation odontologique le 27/01/2014, âgé de 4 ans et 5 mois, il présente des problèmes dentaires récurrents avec des chutes des incisives supérieures temporaires avant un an lors de traumatismes minimes pouvant faire évoquer le diagnostic d'hypophosphatasie ou d'odontohypophosphatasie et une mobilité légèrement augmentée des incisives latérales maxillaire pour cet âge. (Fig 6a, 6b, 7)

La présence des secteurs postérieurs permet d'appareiller Alexandre afin de remplacer les dents antérieures manquantes. (Fig. 8)



Figure 6a et 6b: a ; photographie du secteur antérieur maxillaire après la chute des incisives centrales et latérales temporaires. b ; rétroalvéolaire du secteur antérieur maxillaire prise le 12.10.12 : on voit que les incisives centrales définitives ne sont pas sur le point de sortir alors que les incisives temporaires sont tombées.

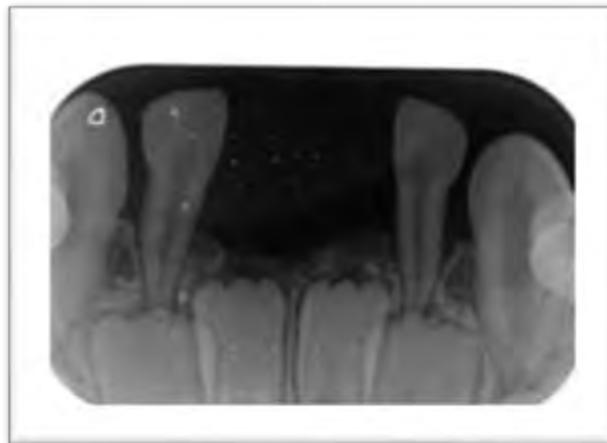


Figure 7: rétroalvéolaire du secteur antérieur mandibulaire prise le 12.10.12. On remarque la perte osseuse au niveau de 72 et 82 ce qui explique leur mobilité. Leur racine est très peu résorbée. On note également un volume pulpaire important au niveau de la 73.



Figure 8 : mise en place d'un appareil provisoire pour remplacer les 4 incisives maxillaires manquantes.

Le bilan pratiqué est fortement évocateur d'odontohypophosphatasie : valeur basse de Phosphatase alcaline **68 UI/l**.

La fragilité dentaire est également retrouvée chez le père qui présente des caries à répétition et des chutes de dents (il ne lui reste que deux molaires à 30 ans), ainsi que les deux grands mères maternelle et paternelle (chutes dentaires et récessions osseuses).

La symptomatologie est peu marquée sur le plan squelettique; Alexandre présente essentiellement une forme dentaire.

Le bilan montre une valeur nettement inférieure de phosphatases alcalines et une augmentation de la concentration de phosphore. Le taux de coenzyme plasmatique est excessif en dehors de toute supplémentation en vitamine B6.

Les examens complémentaires de dosage urinaire révèlent un pic de phosphoéthanolamine, un taux élevé de phosphate de pyridoxal (414 nmol/l) tout comme la valeur du pyridoxal (40,7 nmol/l).

II.3.4 - La Génétique

Les tests génétiques réalisés sur les trois membres de la famille révèlent une mutation hétérozygote c.1283G>A (p.R428Q) d'origine paternelle dont la transmission est autosomique dominante. La mutation p.R428Q a déjà été décrite dans une forme

modérée dominante d'HPP. Ce mode de transmission dominant est aussi corroboré par l'existence de symptômes dentaires chez le père, lui même porteur de la maladie.

En effet, l'analyse de ce gène réalisé chez le père d'Alexandre montre que cette même mutation est retrouvée à l'état hétérozygote. En revanche, chez sa mère aucune mutation n'a été détectée dans le gène ALPL.

Alexandre présente donc bien une hypophosphatasie sur une mutation hétérozygote du gène ALPL d'origine paternelle. Le génotype s'exprime par une atteinte dentaire.

II.4 - BAC. Floran

II.4.1 - La famille

Floran est né le 16 mars 2008 et est atteint d'odontohypophosphatasie.

Son père mesure 184 cm et sa mère 167 cm. Il est le 2^{ème} enfant du couple.

Sa mère présente des problèmes parodontaux ainsi que sa grand mère maternelle qui aurait perdu ses dents dès l'âge de 30 ans.

Le diagnostic est évoqué devant la chute spontanée des deux incisives centrales mandibulaires vers l'âge de 30 mois.

II.4.2 - Histoire de la maladie & prise en charge pédiatrique

Floran est né à 40 semaines d'aménorrhée, il pèse 4,160 kg et mesure 53 cm avec un périmètre crânien de 35 cm. Il ne présente pas de problème squelettique particulier.

Il est supplémenté par Uvédose pendant l'hiver.

Le bilan ostéodensitométrique ne révèle pas d'ostéopénie, avec une DMO totale de 0,722g/cm² à 3 ans et 8 mois et de 0,767 g/cm² à 5 ans et 6 mois.

Le bilan biologique réalisé en septembre 2013 révèle une valeur des phosphatases alcalines basses : **160,0 UI/l** ; ainsi qu'une hypocalcémie modérée. La calcipénie correspondant à un taux de calcium osseux inférieur à la normale.

II.4.3 - Point de vue dentaire

Le diagnostic est posé devant une chute de deux incisives temporaires inférieures (71, 81) dans un contexte de problèmes dentaires familiaux chez la mère et la grand mère.

Floran est suivi régulièrement par un dentiste qui constate une mobilité normale des secteurs postérieurs, l'absence d'atteinte carieuse et une exfoliation d'une incisive latérale mandibulaire.

En 2012 puis 2013, Floran présente une mobilité anormale de respectivement 51-61 puis 72-82. (Fig. 9,10 et 11)



Figure 9 : Rétroalvéolaire des incisives maxillaire. On note la présence de chambres pulpaires élargies, de poches parodontales et une lyse externe des racines des deux incisives centrales (51 – 61).



Figure 10 : Panoramique dentaire de Bac. Floran le 3 octobre 2011.

On note la perte de 71-81 et des cavités pulpaires élargies, *notamment au niveau des dents 85 – 83 – 73 – 75*

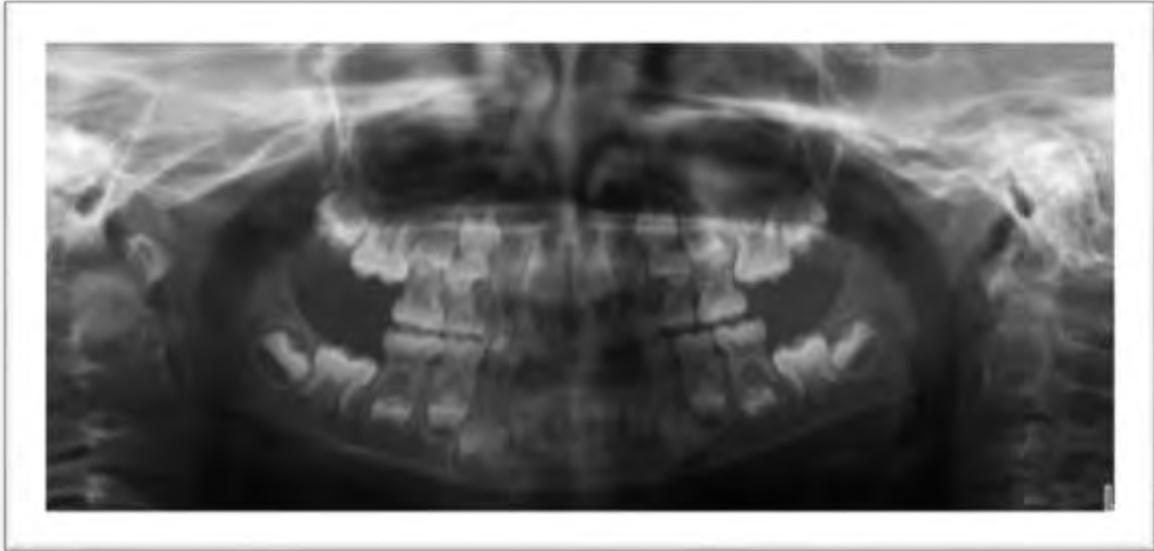


Figure 11 : Panoramique dentaire de Bac Floran le 04 octobre 2014. On remarque la perte de 72 – 82 et la présence de cavités pulpaires élargies

II.4.4 Tests génétiques

Les tests génétiques réalisés sont en faveur d'une transmission à partir de la branche maternelle. En effet Floran et sa mère présentent une mutation hétérozygote pour le gène ALPL. La présence de la mutation c.301T>G (p. Y101D) à l'état hétérozygote confirme le diagnostic d'hypophosphatasie. « L'absence d'autre mutation suggère que la mutation est sévère et a un effet dominant négatif pouvant rendre compte du phénotype d'odontohypophosphatasie chez Floran » selon le Pr E. Mornet, Versailles.

La mère de Floran est également hétérozygote pour l'hypophosphatasie. Le Dr Bieth, généticien à l'hôpital Purpan, explique le fait qu'elle soit totalement asymptomatique par un défaut de pénétrance de la mutation ce qui a déjà été rapporté dans les formes dominantes.

II.5- ROU. Maxime

II.5.1 La famille

Maxime est né le 08 juillet 2009. Maxime est le 1^{er} enfant du couple. Sa petite sœur ne semble pas présenter de problèmes particuliers, elle commence à avoir des dents.

Son père mesure 170 cm et sa mère 165 cm.

II.5.2 Histoire de la maladie & prise en charge pédiatrique

Il est né à 39 semaines d'aménorrhée, il pèse alors 3,980 kg pour 55,00 cm et un périmètre crânien de 38 cm.

Il souffre d'une adénolymphite mésentérique en juillet 2012.

Il présente également quelques problèmes d'ordre ORL avec des angines et des otites à répétition. Il ne se plaint pas de douleurs osseuses, la trame osseuse n'apparaît pas déminéralisée après examen radiologique. Le bilan ostéodensitométrique confirme l'absence d'ostéopénie avec une DMO totale de 0,8 g/cm² à 4 ans.

Le dosage de la phosphatase alcaline est bas : **47 UI/l** en août 2013.

II.5.3 Point de vue dentaire

L'examen dentaire révèle une exfoliation spontanée de trois incisives temporaires mandibulaires : 71 – 72 – 82 sans notion de traumatisme. Le reste du bilan dentaire est normal.

Le tableau clinique et la valeur basse de la phosphatase alcaline sont en faveur d'une odontohypophosphatasie.

II.5.4 Tests génétiques

Maxime présente une mutation hétérozygote du gène ALPL : c.1433A>T (p.N478I)

Hypothèse de forme dominante.

L'étude génétique des parents est en cours.

• **Données auxologiques et ostéodensitométriques**

Ces données sont reportées chez les quatre enfants dans la même tranche d'âge.

Nous n'avons pas les données de Lucile GER. au même âge, le diagnostique ayant été fait plus tardivement.

	Yasmin NAH.	Alexandre MIQ.	Floran BAC.	Floran BAC.	Maxime ROU.
Age	4 ans 3 mois	4 ans 6 mois	3 ans 8 mois	5 ans 6 mois	4 ans
Taille (cm)	91,5 (-3DS)	115 (+2,5DS)	105 (+2DS)	117,4 (+2,5DS)	106 (+1DS)
Poids (Kg)	11,7	21	15	19,6	19,8
IMC	14	15,9	13,6	14,2	17,6
DMO rachis (g/cm ²)	0,287	0,608	0,545	0,583	0,6
DMO totale (g/cm ²)	0,571	0,791	0,722	0,767	0,8

Tableau 2 : données auxologiques et ostéodensitométriques.

Il apparaît très nettement que Yasmin, qui a la forme la plus sévère d'hypophosphatasie, présente une ostéopénie très marquée, notamment au niveau du rachis.

• **SYNTHESE des Cas Cliniques**

	NAH. Yasmin	GER. Lucile	MIQ. Alexandre	BAC. Florian	ROU. Maxime
<i>Age de découverte</i>	Anté natal	8 ans (1998)	Avant 1 ans (2010)	30 mois	3 ans 9 mois
<i>Forme de la maladie</i>	Néonatale sévère	Néonatale sévère	Ondoto hypophosphatasie	Ondoto hypophosphatasie	Ondoto hypophosphatasie
<i>Circonstances de découverte</i>	Fractures osseuses	fractures osseuses	Chutes dents temporaires	Chutes dents temporaires	Chutes dents temporaires
<i>Forme familiale</i>	Consanguinité	/	Père : mutation hétérozygote GMM & GMP	Problèmes parodontaux chez la mère. Perte précoce des dents chez la GMM	/
<i>Atteintes dentaires</i>	Chute précoce de toutes les dents de lait sauf 55 64 75 85	Parodontite agressive généralisée	Chute des 4 incisives temporaires sup	Chutes des incisives temporaires inf.	Chute des incisives temporaires inf.
<i>Atteintes squelettiques</i>	Fracture humérale	Tassements vertébraux Fracture des 2 fémurs Fracture poignet G	Fracture clavicule lors de l'accouchement Fracture poignet G	Pas de fracture ni de déminéralisation osseuses	Pas de fracture ni de déminéralisation osseuses
<i>Dosage PAL (UI/l)</i>	< 5,0	5,0	68	160	47
<i>Génétique</i>	Homozygote c.896T>C	Hétérozygote composite V111N et à 115V	Hétérozygote c.1283G>A Autosomique Dominantes	Hétérozygote c.301T>G	Hétérozygote c.1433A>T (p.N478)

Tableau 3 : synthèse des cas cliniques.

III- Description de la maladie

III.1 – Rappels de la physiologie de l'appareil bucco-dentaire

L'appareil buccodentaire est composé de dents qui sont maintenues à l'os par le parodonte.

La dent est composée de différents tissus durs : l'émail, la dentine et le cément. L'ensemble de ces structures protège la pulpe qui contient les éléments vasculaires et nerveux.

Le parodonte est la structure d'ancrage de la dent à l'os. Il est constitué par la gencive (ou parodonte superficiel) et de trois autres tissus qui composent le parodonte profond : le cément, l'os alvéolaire et le ligament parodontal. (24, 25, 26)

III.1.1– Formation de l'organe dentaire et des structures adjacentes

L'odontogénèse comprend différents stades : lame, bourgeon, capuchon et cloche dentaire, différenciation terminale des odontoblastes et améloblastes, puis formation des racines et différenciation fonctionnelle des cémentoblastes et enfin éruption dentaire.

Nous allons nous intéresser plus particulièrement au développement des racines, la rhizagénèse (26). Elle débute à la fin du développement coronaire par l'accolement de l'épithélium adamantin interne et externe (EAI et EAE) qui forme la gaine épithéliale de Hertwig (GH).

Les préodontoblastes radiculaires se différencient en odontoblastes fonctionnels au contact de l'EAI, et forment la pré-dentine et la dentine (Fig. 12a, 12b).

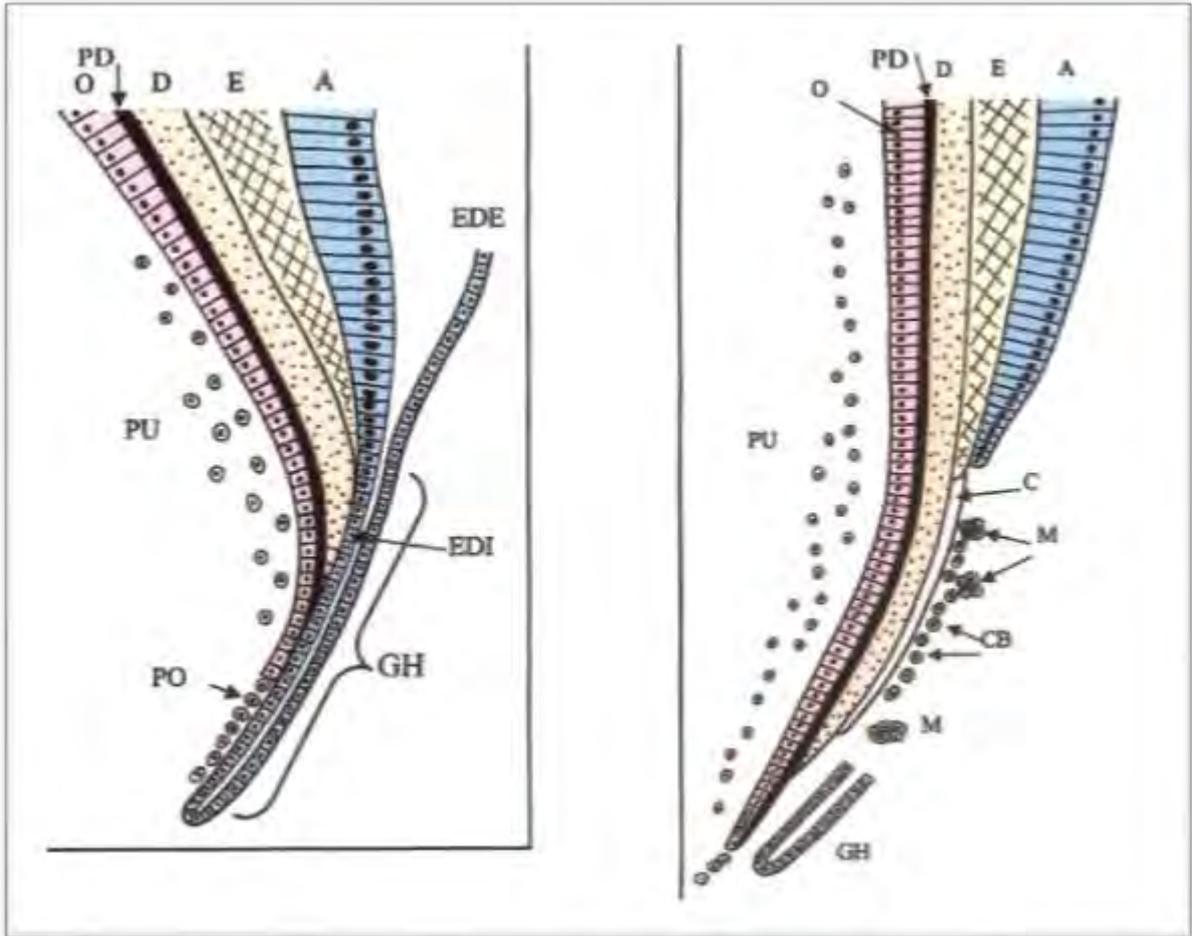


Figure 12 : a) stade initial de la formation de la racine. La gaine épithéliale de Hertwig (GH) est formée par l'accolement de l'EAI et l'EAE. Les préodontoblastes (PO) se différencient progressivement.

b) Dégénérescence de la GH après synthèse par les cémentoblastes (CD) des constituants organiques du ciment (C) au contact de la dentine (D).

A : améloblastes ; E : émail ; M : débris épithéliaux de Malassez ; PD : prédentine ; PU : pulpe dentaire ;

EDI = EAI : épithélium adamantin interne

EDE = EAE : épithélium adamantin externe

La membrane basale est alors dégradée, la gaine épithéliale de Hertwig quand à elle, se fragmente et involue. Certains amas cellulaires persistent, formant les débris épithéliaux de Malassez. La racine primitive est traversée en son centre par les éléments vasculo-nerveux via le foramen apical primaire. C'est au contact de la dentine que les cémentoblastes se différencient et déposent le ciment. Des critères histocytologiques

permettent de distinguer différents types de ciments et en particulier des ciments acellulaire et cellulaire.

Les cémentoblastes synthétisent les constituants organiques du ciment et révèlent des similitudes métaboliques avec les ostéoblastes. En effet divers types de collagènes, la sialoprotéine osseuse, l'ostéocalcine, l'ostéonectine et l'ostéopontine sont des constituants du ciment et de l'os. (25, 26)

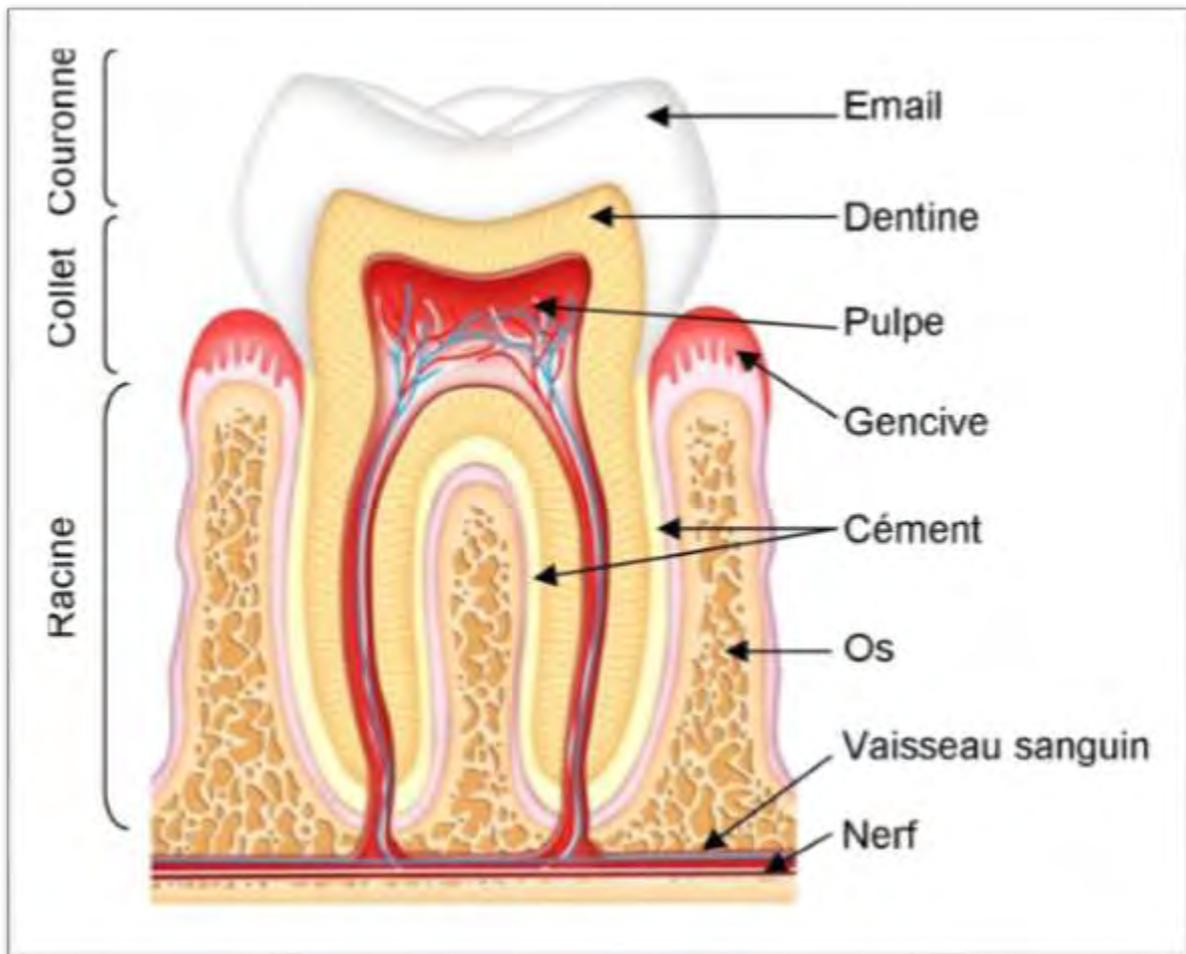


Figure 13 : schéma en coupe d'une molaire.

III.1.2 - L'émail

L'émail est la structure la plus externe et la plus résistante de la dent (Fig. 13). Il est constitué d'une partie organique et d'une partie inorganique, cette dernière étant majoritaire. L'émail dentaire est formé à 96% de minéraux dont principalement des

cristaux d'hydroxyapatite de calcium ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Le rapport calcium/phosphate est d'environ 2 pour 1 avec une distribution des phosphates qui est proche de celle du calcium.

Le matériel organique quant à lui, est composé de protéines riches en proline et en glycine. Ces protéines forment un gel servant de support aux cristaux d'hydroxyapatite au cours de la croissance, puis la proportion de la phase organique diminue avec l'âge. (26)

III.1.3 - La dentine

La dentinogénèse correspond à la synthèse de protéines par les odontoblastes dont une grande partie est phosphorylée.

La dentine constitue la masse essentielle de la dent. Bien que plus minéralisée que l'os, elle l'est nettement moins que l'émail : environ 70% de matière minérale et 30% de substance organique et d'eau. La composition de la substance minérale rappelle celle de l'émail avec ses composés apatitiques. Elle est parcourue par de fins canalicules ou tubuli qui contiennent des prolongements de la pulpe.

On distingue plusieurs dentines en fonction de leur période de formation. La dentine initiale est dite primaire, elle se modifie tout au long de la vie pour former la dentine secondaire. En cas d'agression, une dentine tertiaire se forme. (15, 26)

III.1.4 - Le cément

C'est le troisième tissu minéralisé qui constitue la dent, il est d'origine conjonctive. Le cément mature est le moins minéralisé des trois tissus durs de la dent ; il est composé de 65% de matière minérale, 23% de composés organiques et d'environ 12% d'eau. (24)

Il protège la dentine au niveau radiculaire et fait jonction avec l'émail au niveau du collet. Le cément est un tissu calcifié analogue à l'os. C'est un tissu avasculaire qui est le siège d'une apposition continue notamment dans la région apicale.

C'est une zone d'insertion des fibres de collagène du ligament parodontal, les fibres de Sharpey ; et donc une zone d'ancrage de la racine à l'os alvéolaire. Le cément assure l'attache et la fixation de la dent.

On distingue plusieurs variétés de ciment en fonction de leur teneur en cellules et en fibres. Ainsi la dent est constituée de ciment acellulaire afibrillaire (CAA), de ciment acellulaire à fibre extrinsèque (CAFE), de ciment cellulaire à fibre intrinsèque (CCFI), de ciment acellulaire à fibre intrinsèque (CAFI). Le CAA est présent au niveau de la jonction amélocémentaire. Le CAFE prédomine dans les zones cervicales et moyenne des racines mais peut s'étendre en direction apicale sur les dents antérieures. Le CCFI est la variété majoritaire de ciment dont la fonction est de réparer les pertes de substances radiculaires. Le CAFI est quant à lui retrouvé de manière peu fréquente et a la même répartition que le CCFI. (26)

III.1.5 - L'os alvéolaire

Il est formé par des dépôts successifs orientés parallèlement à l'alvéole dentaire. Cette zone charnière est le lieu d'insertion des fibres de Sharpey, il joue ainsi un rôle primordial dans l'ancrage de la dent. Le développement de l'os alvéolaire est intimement lié au développement du système d'attache de la dent. Il est remodelé au cours des différents épisodes d'éruption dentaire (dents temporaires et permanentes). (24)

III.1.6 - Le ligament parodontal

C'est un tissu conjonctif très spécialisé qui relie les racines dentaires à l'os alvéolaire. Contrairement au ciment c'est un tissu vascularisé, il sert également de réservoir à des cellules souches. C'est un système ligamentaire unique dans l'organisme, le seul à relier deux tissus durs : le ciment et l'os alvéolaire. Le développement du ligament débute avec l'édification radulaire, avant l'éruption dentaire. (24)

III.2 – Les aspects biologiques

La biologie est essentielle au diagnostic, on observe une diminution de l'activité des phosphatases alcalines sériques et une augmentation de l'excrétion urinaire de la

phosphoéthanolamine et des pyrophosphates inorganiques ainsi qu'une élévation du taux plasmatique du pyridoxal-5'-phosphate (4).

Le dosage des phosphatases alcalines permet de distinguer l'HPP d'autres formes d'ostéopathies.

III.2.1 - Généralités sur les phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines (PAL) participent à la minéralisation des os, ainsi qu'à la fabrication du tissu osseux et du cartilage.

Elles hydrolysent les esters phosphoriques à un pH alcalin ($\text{pH} \approx 10$), elles ôtent un groupement phosphate à leurs substrats (fig. 14) leur permettant ainsi de passer la membrane cellulaire. C'est leur pH de réaction qui les différencie des phosphatases acides.

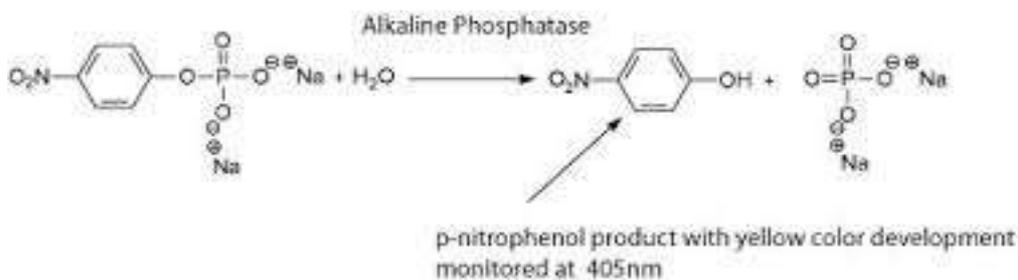


Figure 14 : Réaction enzymatique catalysée par la phosphatase alcaline.

Ces enzymes sont retrouvées dans tous les tissus, plus précisément au niveau des membranes cellulaires (fig. 15). Leur taux est particulièrement élevé dans les os, les voies biliaires, les tubules rénaux et l'épithélium intestinal.

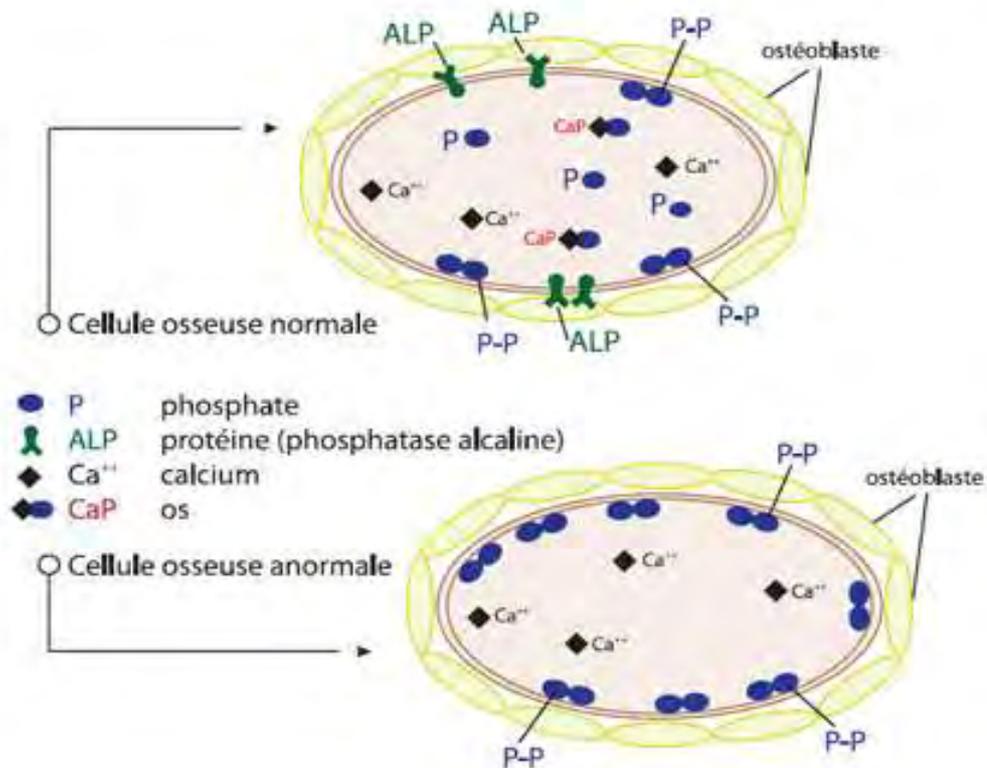


Figure 15 : Localisation cellulaire et rôle de la PAL sur une cellule osseuse normale et une cellule mutée pour le gène ALPL.

Il existe 4 gènes structuraux différents qui codent pour les iso-enzymes de la P.A.L :

- la PAL non spécifique de tissu (foie, rein, os)
- la PAL intestinale
- la PAL placentaire
- la PAL des cellules germinales

C'est le déficit en PAL non spécifique de tissu qui est responsable de l'hypophosphatasie.

(28)

III.2.2 - Les phosphatases alcalines non spécifiques de tissu (TNSALP)

Cette enzyme est une phosphomonoesterase, elle ôte un groupement phosphate à différents substrats intervenant dans le métabolisme du calcium : le phosphate de pyridoxal (PLP), la phosphoéthanolamine (PEA), le pyrophosphate inorganique (PPi) ou les nucléotides triphosphates.

La phosphatase alcaline non tissu spécifique joue un rôle capital dans la minéralisation osseuse en déphosphorylant le pyrophosphate inorganique en phosphate inorganique (Pi) qui est, avec le calcium, le principal composant de la matrice osseuse.

Elle hydrolyse également le phosphate de pyridoxal, une forme phosphorylée de la vitamine B6, pour lui permettre de franchir la barrière hémato-encéphalique et de jouer son rôle de cofacteur indispensable à la synthèse du neurotransmetteur GABA (29).

Lors de la formation de la couronne et de la racine dentaire, le taux d'expression de la phosphatase alcaline non tissu spécifique est élevé, elle est produite par les odontoblastes (30). La phosphatase alcaline non tissu spécifique joue un rôle essentiel dans la formation de l'organe dentaire.

En général, plus les manifestations sont sévères plus les valeurs de l'activité de la phosphatase alcaline sont basses pour un âge donné. (7)

Cela est confirmé par les données extraites de la cohorte de patient. Nah. Yasmin et Ger. Lucile dont les valeurs de la phosphatase alcaline ne dépassent pas 5,0 UI/l présentent toutes les deux un tableau clinique lourd. Les autres enfants ont des valeurs de phosphatase alcaline plus élevées (entre 47 et 160 UI/L) et présentent moins de complications générales liées à la maladie.

III.2.3 - Les substrats des TNLSAP

III.2.3.i - La phosphoéthanolamine

La phosphoéthanolamine a un taux d'excrétion urinaire augmenté dans l'HPP. C'est un marqueur qui peut être utile pour diagnostiquer la maladie.

III.2.3.ii - Le phosphate de pyridoxal

Le phosphate de pyridoxal (PLP) est la principale forme de co-facteur de la vitamine B6.

Le PLP, couplé à l'albumine, est sécrété par le foie dans la circulation sanguine. Comme la plupart des composés phosphorylés, le PLP ne peut pas traverser la membrane cellulaire sans être déphosphorylé en pyridoxal (PL). Une fois dans la cellule, il est de nouveau

phosphorylé en PLP ou transformé en pyridoxamine 5'-phosphate et agit en tant que co-facteur dans plusieurs réactions enzymatiques.

Les taux élevés de PLP dans l'hypophosphatasie indiquent que la phosphatase alcaline non tissu spécifique joue un rôle important dans la déphosphorylation extracellulaire du PLP et qu'elle fonctionne comme une ectoenzyme.

Les observations cliniques montrent que les patients atteints d'HPP ne présentent pas les symptômes dus à la déficience ou à la toxicité de la vitamine B6. C'est l'hypercalcémie qui serait responsable des épilepsies et l'hypercalciurie des calculs rénaux et des néphrocalcinoses chez les enfants atteints d'HPP. (7)

III.2.3.iii - Le pyrophosphate inorganique

Le pyrophosphate inorganique (PPi) est composé de deux molécules de phosphate. Le phosphate inorganique (Pi) est un composant des cristaux d'hydroxyapatite qui forment la partie minérale du ciment et de l'os.

Le PPi est un inhibiteur physiologique de la précipitation d'hydroxyapatite. Il régule le développement et la « maintenance » des tissus minéralisés.

La phosphatase alcaline non tissu spécifique favorise la minéralisation en faisant diminuer le taux de PPi.

Deux autres facteurs intervenant dans la régulation du PPi ont été identifiés. Il s'agit de protéines transmembranaires : ANK régule le passage du PPi vers l'extérieur des cellules et NPP1 hydrolyse des nucléotides triphosphates à l'extérieur de la cellule. Elles permettent d'augmenter le taux extracellulaire de PPi. (fig. 16) (31)

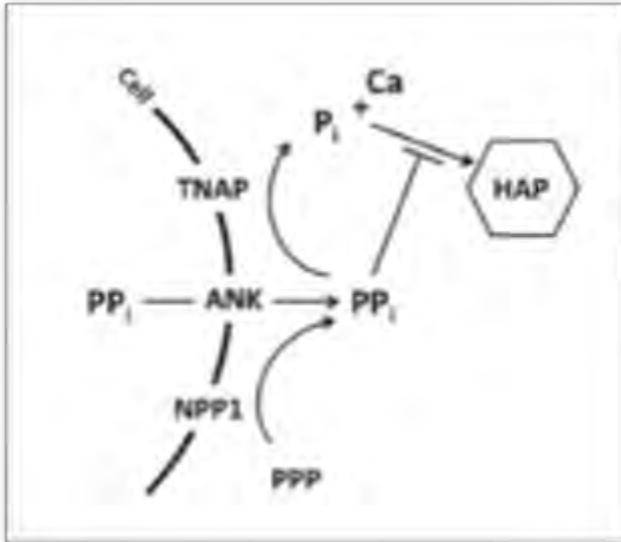


Figure 16 : Schéma de régulation du Pyrophosphate.

HAP : hydroxyapatite ; Ca : calcium, TNAP = TNSALP

En synthèse

- Plus les valeurs de la TNSALP sont basses plus l'atteinte est sévère.
- Le PPi est dégradé par la TNSALP en Pi. Ce dernier favorise la précipitation de cristaux d'hydroxyapatite. Le PPi est un puissant inhibiteur de la minéralisation
- Le PLP est un cofacteur de la vitamine B6 qui intervient dans les phénomènes de minéralisation.

III.3 - Effet de l'hypophosphatasie sur le développement dentaire

Les phénotypes varient de la perte prématurée de dents temporaires avec des racines non ou peu résorbées à des lyses de l'os alvéolaire, généralement dans un contexte peu inflammatoire. L'un des premiers signes de la maladie est en effet la perte précoce des incisives temporaires mandibulaires.

Les dents temporaires sont exfoliées précocement avec une racine presque complète, il ne s'agit pas donc d'un problème dans la séquence de formation de l'organe dentaire mais bien dans la structure des composants du parodonte et de la dent.

D'un point de vue physiopathologique, la déficience en phosphatase alcaline non tissus spécifique entraîne une aplasie ou une hypoplasie du ciment acellulaire des racines dentaires, générant ainsi un défaut dans l'insertion des fibres du ligament parodontal. (7, 30)

Des études in vivo ont montré que chez la souris, un excès de PPi inhibait la formation de ciment acellulaire, cela se traduisant par une perte des dents, le phénotype des cémentoblastes étant inchangé. Le ciment cellulaire semble moins affecté mais peut dans certains cas être altéré. (32)

En effet chez les souris mutées pour le gène codant pour la TNSALP, la couche de cellules basophiles est nettement diminuée allant d'une sévère hypoplasie à l'aplasie cémentaire totale. Le ligament parodontal se retrouve alors au contact direct de la dentine ; les fibres de Sharpey ne s'intégrant pas à la surface dentaire. (31)

En revanche, le rôle de la TNSALP lors de la formation de la dentine est moins précis ; il existe différents phénotypes dentinaires dans l'odontohypophosphatasie : dans certains rapports de cas il n'y a pas d'atteintes dentinaires, chez d'autres on note la présence d'une chambre pulpaire très large et une épaisseur dentinaire relativement fine. (30)

La composition minérale de la dentine ne présente pas de différences significatives entre les patients atteints d'hypophosphatasie et les patients témoins. (32)

On note la présence de carie chez certains patients atteints d'HPP mais ce n'est pas un signe spécifique de la maladie.

⇒ *Tous les tissus dentaires semblent être atteints : la présence accrue de caries témoigne d'un défaut d'émail ; la perte prématurée des dents, une atteinte cémentaire et l'étude de l'anatomie dentaire révèlent un défaut de minéralisation de la dentine.*

En synthèse

- La mutation affecte tous les tissus durs de la dent, son système d'attache et l'os alvéolaire.
- L'aplasie du ciment acellulaire entraîne un défaut d'insertion des fibres de Sharpey du ligament parodontal
- Les cavités pulpaires peuvent être élargies chez certains patients.

III.4 - Aspects génétiques & moléculaires

Les différentes formes cliniques s'expliquent par l'hétérogénéité génétique qui comprend des formes d'expression récessive ou dominante (33).

Le gène ALPL, dont la mutation est responsable de la maladie est localisé sur le bras court du chromosome 1 (Localisation cytogénétique OMIM 1p36.12). Le gène fait plus de 50kb et est composé de 12 exons. (7)

Le mode de transmission est autosomique récessif dans les formes sévères (formes prénatale et infantile) mais il peut être récessif ou dominant dans les formes modérées (formes juvénile, adulte et odontologique). Ainsi, le risque pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint d'une forme sévère d'hypophosphatasie d'avoir un autre enfant atteint est de $\frac{1}{4}$. (29)

Le séquençage de l'ADN au niveau du gène codant pour la phosphatase alcaline permet de détecter des mutations caractéristiques dans 95% des cas ; plus de 200 mutations ont été identifiées (4, 29) (ALPL, MIM 171760). Les mutations faux sens représentent près de 75% des mutations étiquetées. (34)

Tableau 4 : Synthèse des différentes formes d'Hypophosphatasie

<i>Forme</i>	<i>Transmission</i>	<i>Caractéristiques cliniques</i>	<i>Anomalie de la denture</i>	<i>Moyens diagnostiques</i>
<i>Périnatale létale</i>	AR	Décès / déficit majeur minéralisation complications pulmonaire Hypercalcémie		Echographie prénatale Radiologies Biologie : PAL
<i>Périnatale bénigne</i>	AR ou AD	Déformation des membres	+/-	Echographies prénatales Biologie : PAL
<i>Infantile</i>	AR	> 6 mois : déformation des membres, Hypotonie, Hypercalciurie, décès dans 50% des cas	Chutes des dents temporaires	Clinique Radiologie (craniosténose, plage de déminéralisation) Biologie
<i>De l'enfance</i>	AR ou AD	Lésions squelettiques variables, petite taille, douleurs et déformations osseuses, fractures	Chute des dents temporaires	Clinique Radiologie Dosages biologiques PAL, PEA
<i>De l'adulte</i>	AR ou AD	ATCD dans l'enfance douleurs osseuses, fissures fractures retard consolidation	Mobilités dentaires, Pertes précoces, Caries	Clinique Radiographie Biologie : PAL, PEA
<i>Odonto-HPP</i>	AR ou AD	Atteinte de l'os alvéolaire	Exfoliation des incisives, caries	Clinique Orthopantomogramme Biologie : PAL

AR : transmission autosomique récessive

AD : transmission autosomique dominante (10, 13, 35)

On remarque parfois qu'il existe des différences considérables en terme de sévérité parmi une fratrie qui présente la même mutation. On parle alors de pénétrance incomplète : des individus de génotype identique n'exprimeront pas tous le même phénotype (6). Il est probable que d'autres gènes interviennent dans l'expression du gène codant pour l'hypophosphatasie. (7)

Le gène code pour une protéine tétramérique dont chaque monomère présente un site actif contenant deux atomes de zinc qui permettent de stabiliser la structure tertiaire de la protéine (7). La TNSALP a une structure dimérique, elle est reliée à la membrane cellulaire via un glycosylphosphatidylinositol. (34)

III.5 - Les moyens de diagnostic

L'un des signes révélateurs le plus fréquent de l'hypophosphatasie et commun aux différentes formes est une perte prématurée des dents de lait sans raison apparente. Chez l'adulte on retrouve ce même phénomène avec une perte précoce des dents permanentes, généralement avant 30 ans.

Pour les formes très sévères (in utero), un diagnostic échographique pourra être établi pendant la grossesse.

Pour les formes plus modérées, le diagnostic repose essentiellement sur la clinique : fractures sans traumatisme important, perte des dents temporaires. Devant ces signes cliniques de maladie osseuse, un dosage urinaire des PEA et du Pi ainsi que le dosage sanguin du taux de PAL pourra être envisagé. Une valeur élevée de PEA et de Pi et une valeur basse de PAL confirment l'hypophosphatasie. Il faut noter qu'une baisse du taux de la PAL n'est pas toujours détectable, plusieurs dosages peuvent s'avérer nécessaires.

Le diagnostic définitif est apporté par le séquençage génétique du gène ALPL

III.6 - Les thérapies

Il n'y a pas encore de traitement curatif pour l'instant mais un nouveau traitement par enzyme recombinante est à l'étude. Des traitements symptomatiques sont utiles en complément de la prise en charge orthopédique. (5) La prise en charge de la douleur est indispensable mais reste difficile notamment dans les formes sévères comme nous l'avons vu avec Ger. Lucile.

« *Les patients souffrant d'hypophosphatasie ont un pronostic sombre, en raison de la détérioration progressive des os et de la faiblesse musculaire, qui peuvent entraîner une altération de la fonction respiratoire, l'invalidité et le décès* », explique Martin Mackay, Ph.D., vice-président exécutif et directeur mondial de la Recherche et du Développement chez Alexion.

III.6.1 Historique des traitements mis en œuvre

Plusieurs tentatives de traitements ont été essayées. L'utilisation de bisphosphonate (un analogue synthétique du pyrophosphate) n'a pas montré d'effet sur la minéralisation du squelette.

Une transplantation de cellules de moelle osseuse a été entreprise chez deux enfants atteints d'une forme sévère d'HPP. Une amélioration du tableau clinique a été constatée mais sans pour autant diminuer la morbidité. (36)

Un traitement à l'aide d'hormone parathyroïdienne semble avoir favorisé la consolidation de fracture chez certains patients adultes. Cependant l'utilisation de cette hormone n'est pas recommandée sur le long court. (37)

Dans les années 1980-90, la tentative de perfusion intraveineuse de phosphatase alcaline provenant de plasma frais de donneurs sains ou pagétiques s'est révélée infructueuse. Cela suggère que la phosphatase alcaline amenée dans la circulation sanguine n'est pas suffisante ou qu'elle n'est pas active comme l'enzyme retrouvée à la surface des cellules. (38)

III.6.2 Traitements complémentaires

La plupart des patients de la cohorte sont traités avec une ampoule d'Uvédose à 100000 UI tous les 3 mois. C'est un médicament utilisé pour le traitement des carences en vitamine D. Il favorise la fixation du calcium sur les os.

Le Calcidose peut également être retrouvé dans les prescriptions des patients atteints d'hypophosphatasie. C'est un traitement à base de calcium et de vitamine D. Grâce au complément en vitamine D, le calcium est plus facilement absorbé et se fixe mieux sur l'os.

III.6.3 Formes recombinante de phosphatase alcaline

Une nouvelle thérapeutique est en train de voir le jour. En effet, un traitement substitutif par une enzyme recombinante de la phosphatase alcaline est en cours de développement.

Présentée lors du congrès des Sociétés académique de pédiatrie et mené par le laboratoire pharmaceutique Alexion, l'asfotase alpha a déjà fait ses preuves. En effet le Dr Whyte et ses collègues ont expliqué que *« le traitement par asfotase alfa pendant un maximum de trois ans avait entraîné une amélioration rapide et durable de la minéralisation squelettique et de l'état respiratoire des nourrissons et des enfants en bas âge atteints de HPP potentiellement mortelle. »* (39)

Les chercheurs ont signalé que les enfants atteints d'hypophosphatasie (âgés de 5 à 12 ans au début de l'étude), traités par asfotase alfa, ont connu une amélioration significative concernant la croissance staturale et des progrès rapides et durables de la force, de l'agilité et de la fonction physique. Les données provenaient de la phase de prolongation d'une étude internationale ouverte de phase 2 portant sur le traitement à base d'asfotase alfa chez les patients atteints d'hypophosphatasie. Cette étude a également montré que le traitement par l'asfotase alfa était bien toléré. Les effets indésirables les plus courants étaient les réactions légères à modérées au site d'injection, qui sont survenus chez tous les patients. Il n'y a eu aucun décès pendant les 3 années de traitement de cette étude chez les jeunes. (40)

Il est encore trop tôt pour se prononcer sur l'efficacité et la tolérance au long cours mais

les premiers résultats de l'étude de prolongation révèlent une amélioration de la santé osseuse, accompagnée d'un bénéfice significatif de la fonction physique. (40)

Au mois d'avril 2014, Alexion a annoncé le lancement du processus de soumission de demande d'une licence de produit biologique (Biologics License Application – BLA) visant l'asfotase alfa pour le traitement des patients atteints de HPP.

V- Conclusion

La carence héréditaire de l'odontohypophosphatasie peut toucher les personnes de tous les âges.

Le chirurgien-dentiste joue un rôle significatif dans la détection précoce des formes plus modérées de la maladie devant la chute prématurée des dents de lait dans la petite enfance et des dents permanentes avant 30 ans.

Le diagnostic repose sur le dosage des PAL par bilan sanguin. Cette valeur doit être interprétée en fonction de l'âge du patient, notamment pour l'enfant. Il faut savoir orienter ces patients vers une consultation spécialisée car ils peuvent nécessiter une prise en charge spécifique.

Les formes adultes d'odontohypophosphatasie sont paucisymptomatiques et la maladie étant peu connue, elle peut être classée dans les parodontopathies de l'adulte d'origine inconnue. Il est important devant toute suspicion d'hypophosphatasie chez l'adulte de rechercher les antécédents de fractures osseuses, de faire l'arbre généalogique familial des chutes précoces des dents et de prévoir un dosage sanguin des PAL.

Il n'est pas déraisonnable de penser que les problèmes d'hypophosphatasie évoluent vers des maladies parodontales strictes mais localisées. Il est donc préférable d'instaurer un suivi parodontal non spécifique mais régulier.

VI - Bibliographie

- (1) Rathburn JC, Hartsfield, JK: Premature Exfoliation of Teeth in Childhood and Adolescence. Adv. Pediatr. 1994, 41: 453 -70 Volume 41 1994 Mosby Inc.
- (2) Garabédian et al., Métabolisme Phosphocalcique Normal et Pathologique Chez L'enfant, chapitre 23, Hypophosphatasie et hyperphosphatasie page 162-164, 1993, ed Flammarion.
- (3) Lam ACF, Lam CW, Tang MHY, Chu JWY, Lam STS (2006) A case of perinatal lethal form of hypophosphatasia ; and review of literatures. HK J Paediatr 11 : 341-346
- (4) Audran M, Chappard D. Hypophosphatasie : Diagnostic et conduite à tenir. Revue du Rhumatisme Monographies. September 2011 (78) : 267–273
- (5) Mornet E. Hypophosphatasia ; Orphanet Journal of rare disease. 2007
- (6) Orphanet. <http://www.orpha.net>
- (7) Whyte MP. Hypophosphatasia. Pediatric bone : biology and diseases. 2012 (28) : 771-791
- (8) Mumm S, Jones J, Finnegan P, et al. Hypophosphatasia : molecular diagnosis of Rathburn's original case. J Bone Miner Res 2001
- (9) Girschick HJ, Mornet E, Beer M : Chronic multifocal non bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. BMC Pediatr 2007, 7 :3
- (10) Caswell AM, Whyte MP, Russell RG. Hypophosphatasia and the extracellular metabolism of inorganic pyrophosphate : clinical and laboratory aspects. Crit Rev Clin Lab Sci 1991 ;28 :175-232

- (11) Wendling D, Jeannin-Louys L, Kremer P, et al. Adult hypophosphatasia. Current aspects. *Joint Bone Spine* 2001 ; 68 :120-4
- (12) O'Duffy JD. Hypophosphatasia associated with calcium pyrophosphate dihydrate deposits in cartilage. Report of a case. *Arthritis Rheum* 1970 ;13 :381-8
- (13) Mornet E, Numes ME. Hypophosphatasia. In Pagon RA Bird TC, Dolan CR, Stephen K, editors. *GeneReviews* (internet). Edition Seattle (WA) : University of Washington ; 2010
- (14) EM consulte : Fragilité osseuse du nourrisson et maltraitance – archive de pédiatrie 13. 2006. Session Maltraitance
- (15) Broutin Alice. 31 Octobre 2013. Thèse : Ostéogénèse imparfaite : mise au point.
- (16) Ginisty D, Awada-Madayan R, Lo-Diaw O. Aspects stomatologiques de l'Ostéogénèse Imparfaite. In : *L'Ostéogénèse imparfaite, maladie des os de verre*. 2eme édition. Editions Frison-Roche, 1999 : 132-135
- (17) Biria M, Abbas FM, Mozaffar S, Ahmadi S. Dentinogenesis Imperfecta Associated with Osteogenesis Imperfecta. *Dental Research Journal* 2012 ; (9) : 489-494
- (18) Bourrillon A, Benoist G. *Abrégés, connaissances et pratiques. Pédiatrie*. 5ème édition Elsevier Masson. 2012 (9) : 156-59.
- (19) ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.
Parodontopathies : diagnostic et traitements / http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_recos.pdf
- (20) H F. Wolf H F , Rateitschak K H. *Parodontologie*. Novembre 2005 : 95-97

- (21) Duperray Clémence . 6 Novembre 2008. Thèse : La parodontite agressive chez l'adolescent
- (22) Michel JF : Question d'internat en parodontologie n°100 : Les parodontopathies de l'enfant et de l'adolescent. Faculté d'odontologie de Rennes.
- (23) Marbeuf N, Perrin M., Abjean J, Michel JF : Question d'internat en parodontologie n°122 : Les différentes formes de parodontites. Faculté d'odontologie de Rennes
- (24) Kamina. Anatomie clinique Tome 2 - tête cou dos – Edition Maloine, 2008 : 101-111
- (25) Laurencin Dalacieux Sara. 3 Novembre 2010. Thèse : Rôle de l'acide lysophosphatidique et son récepteur LPA1 dans le développement osseux et dentaire : effet paracrine dans le contrôle de l'ostéogénèse et la cémentogénèse.
- (26) Piette E, Goldberg M. La dent normale et pathologique. De Boeck ; 2001.
- (27) Peluchonneau Cécile. 20 juin 2011. Thèse : La carie dentaire : prévention et conseil à l'officine
- (28) Haleng J, http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498233/phosphatases-alkalines
- (29) Labo SESEP. http://www.sesep.uvsg.fr/03_hypo_hypo.php - Laboratoire de génétique moléculaire humaine et laboratoire SESEP
- (30) Foster BL, Nagatomo. Tooth KJ. Root dentin mineralization defects in a mouse model of hypophosphatasia. Journal of bone mineral research, No 2, February 2013 (28) : 271-282
- (31) Foster BL. Central role of pyrophosphate in acellular cementum formation. 4 Juin 2012. Plos One

- (32) Van den Bos T. Cementum and Dentin in hypophosphatasia. 11/2005 Journal of dental research.
- (33) Salles JP. Biothérapie de l'hypophosphatasie –elsevier masson
- (34) Martins L, Thaisangela L Rodrigues et al. Novel ALPL genetic alteration associated with an odontohypophosphatasia phenotype. Bones Elsevier. 2013 (56) : 390-97
- (35) Whyte MP. Hypophosphatasia. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York : McGraw-Hill ;2001 : 5313-29.
- (36) Deeb AA, Bruce SN, et al. Infantile hypophosphatasia : disappointing results of traitement. Acta Paediatr. 2000 ;89(6) :730-33
- (37) Whyte MP, Mumm S, et al. Adult hypophosphatasia treated with teriparatide. J Clin Endocrinol Metab. 2007 ;92(4) :1203-08
- (38) Whyte MP, Habib D, Coburn SP, Tecklenburg F, Ryan L, Fedde KN, et al. Failure of hyperphosphatasemia by intravenous infusion of purified placenta alkaline phosphatase to correct severe hypophosphatasia : evidence against a role for circulating ALP in skeletal mineralization. J Bone Miner Res 1992 ;7(suppl 1) :S 155 (Abstract).
- (39) Site internet sur l'hypophosphatasie. <http://wp.hypophosphatasie.com/effet-du-traitement-asfotase-alfa/>
- (40) Madson KL, Rockman-Greenberg C, Whyte MP, Melian A, Moseley S, Odrljin T. Asfotase alfa: long-term safety and efficacy in children with hypophosphatasia. Affiche présentée lors du congrès conjoint 2014 des Sociétés académiques de pédiatrie (SAP) et de la Société asiatique pour la recherche pédiatrique, à Vancouver, C.-B., Canada, 4 mai 2014.

GLOSSAIRE

AD : transmission autosomique dominante

AR : transmission autosomique récessive

BSP : bone sialoprotein

CAA : ciment acellulaire afibrillaire

CAFE : ciment acellulaire à fibre extrinsèque

CAFI : ciment acellulaire à fibre intrinsèque

CCFI : ciment cellulaire à fibre intrinsèque

DI : dentinogénèse imparfaite

EAE : épithélium adamantin externe

EAI : épithélium adamantin interne

GH : gaine épithéliale de Hertwig

HPP: hypophosphatasie

IMC : indice de masse corporelle

NFS : numération des facteurs sanguins

OI : ostéogénèse imparfaite

OSP : ostéoponine

PAL : Phosphatase alcaline

PC : périmètre crânien

PCL : parodontites chroniques locales

PEA : phosphoéthanolamine

Pi : phosphate inorganique

PLP : phosphate de pyridoxal

PPi : pyrophosphate inorganique

TNSALP : phosphatase alcaline non spécifique de tissu (*Tissu Non Spécific Alkaline*

Phosphatase)

TITRE : MISE AU POINT SUR L'ODONTOHYPOPHOSPHATASIE

RÉSUMÉ : L'odontohypophosphatasie correspond à la forme dentaire de l'hypophosphatasie. C'est une maladie génétique rare liée au gène ALPL (chromosome 1q36), caractérisée par une perte précoce des dents de lait et des dents définitives chez l'adulte.

Cette maladie est due à un déficit enzymatique en Phosphatase Alcaline non tissu spécifique. Ses principaux substrats, le phosphate de pyridoxal et le pyrophosphate inorganique interviennent dans la minéralisation des tissus osseux et dentaires.

La perte précoce des dents s'explique notamment par une hypoplasie voire aplasie du ciment acellulaire, zone d'insertion du ligament parodontal. Les autres tissus durs de la dents peuvent parfois être atteints : réduction de l'épaisseur dentinaire et susceptibilité aux caries augmentée. Le diagnostic se fait par le dosage sanguin des phosphatases alcalines et doit être confirmé par la recherche génétique de la mutation. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif de référence, mais la thérapie par enzyme recombinante toujours à l'étude semble prometteuse.

Le chirurgien-dentiste joue un rôle important dans le dépistage de la maladie car son expression clinique est peu spécifique et elle est peu symptomatique.

TITLE : UPDATE ON ODONTOHYPOPHOSPHATASIA

SUMMARY : Odontohypophosphatasia is the dental form of hypophosphatasia.

It is a rare genetic disease (mutation of the ALPL gene on chromosom 1q36) characterized by a premature exfoliation of fully rooted primary teeth and permanent teeth.

The disease is related to a functional deficiency of Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase.

Pyridoxal phosphate and inorganic pyrophosphate are their mains substrates and they are implicated into bone and teeth mineralization.

Early loss of teeth may be explicated by a hypoplasia or an aplasia of accelular cementum which is the periodontal ligament attachment area. Other hard tissues of teeth may also be involved : dentin thickness is reduced and tooth decay risk is increased. Blood tests are used for diagnosis and have to be confirmed by the genetic test of the mutation. There is no approved curative treatment yet but the enzyme suppletive therapy seems to be a hopefull option.

Because of a poor and non specific symptoms, the dentist plays a major role in the screening of the disease.

MOTS-CLÉS : Hypophosphatasie / Odontohypophosphatasie / Perte précoce des dents

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : CHIRURGIE DENTAIRE

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R OU LABORATOIRE :

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
3 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Frédéric VAYSSE