



HAL
open science

Étude des dysmorphoses dento-cranio-faciales chez les patients atteints de Pseudohypoparathyroïdie : à propos de 16 cas cliniques

Camille Reggio-Paquet

► **To cite this version:**

Camille Reggio-Paquet. Étude des dysmorphoses dento-cranio-faciales chez les patients atteints de Pseudohypoparathyroïdie : à propos de 16 cas cliniques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02171113

HAL Id: dumas-02171113

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171113>

Submitted on 2 Jul 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE

U^SPC
Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2019

N° 026

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 23 mai 2019

Par

Camille REGGIO-PAQUET

Étude des dysmorphoses dento-cranio-faciales chez les patients atteints de Pseudohypoparathyroïdie : à propos de 16 cas cliniques

Dirigée par Mme Le Docteur Elvire Le Norcy

JURY

Madame le Professeur Catherine Chaussain

Président

Madame le Docteur Elvire Le Norcy

Assesseur

Madame le Docteur Céline Gaucher

Assesseur

Monsieur le Docteur Frédéric Courson

Assesseur

Madame le Professeur Agnès Linglart

Invité



Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BÉAL Mme DURSUN Mme VITAL	M. COURSON Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme FOLLIGUET M. PIRNAY	Mme GERMA M. TAVERNIER
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD	M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES		M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMAN
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIEAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY	M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Mise à jour le 04 septembre 2018

Remerciements

À Madame le Professeur Catherine Chaussain

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Habilitée à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse d'exercice. Un grand merci pour l'encadrement pédagogique que vous m'avez fourni, pour vos qualités humaines, votre disponibilité et pour votre bienveillance. Vous avez suscité en moi un grand intérêt pour la prise en charge dentaire des maladies rares, c'était un réel plaisir de vous assister lors de vos consultations. Veuillez trouver, par la réalisation de ce travail, l'expression de ma plus haute considération et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Elvire Le Norcy

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Orthopédie dento-faciale

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Votre écoute, votre disponibilité, votre investissement et votre partage de connaissances ont grandement contribué à la réalisation de cette thèse et je vous en suis très reconnaissante. Merci de m'avoir fait confiance pour la réalisation de ce travail. Veuillez trouver dans cette thèse, l'expression de toute ma considération et de mes profonds remerciements.

À Madame le Docteur Céline Gaucher

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse. Veuillez croire en l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Frédéric Courson

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Habilité à diriger des recherches

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Un grand merci pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Votre pédagogie, votre disponibilité et vos conseils m'ont été très précieux. J'ai acquis de nombreuses connaissances grâce à vous. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma plus grande gratitude et sincère reconnaissance.

À Madame le Professeur Agnès Linglart

Professeur des Universités

Centre de référence des maladies rares du métabolisme du phosphate et du calcium

Hôpital de Bicêtre : Service Endocrinologie-diabétologie pédiatrique

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Votre aide m'a été précieuse durant l'apprentissage de la connaissance de cette pathologie rare. Veuillez croire en l'expression de mes remerciements les plus sincères.

REMERCIEMENTS

À mes parents, à qui je dois tout. Eux qui n'ont cessé de m'encourager et me soutenir à entreprendre ces études, qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui. J'espère les rendre fiers à travers ce travail. Je vous aime.

À mes petits frères et confidents Matthieu et Thomas qui pourront toujours compter sur moi. Matthieu, notre complicité est unique, merci de prendre si souvent de mes nouvelles. Je suis fière de la personne que tu deviens.

Thomas, mon p'ti toto qui a grandi si vite, sache que de près ou de loin je veillerai toujours sur toi. J'espère t'avoir conforté dans ton envie d'être dentiste et je te souhaite de tout cœur de réussir.

À mes grands-parents, Mamita et Papou qui depuis mon enfance n'ont cessé d'être présents, attentionnés et bienveillants.

Mais aussi à Papico et Mamou qui ne sont malheureusement plus là pour partager ce moment mais à qui je dois beaucoup.

Et tout particulièrement à Mamou qui n'a cessé d'être aux petits soins pour moi pendant mes deux années de PACES. Son aide m'a été d'une valeur inestimable et a contribué à la réussite ce concours.

À Lucas, qui partage mon quotidien depuis mes débuts en dentaire et qui a été l'élément déclencheur de ma venue à Paris. Sa présence, son optimisme, sa bonne humeur et sa manière de me faire rire contribuent chaque jour à mon bonheur. Merci d'être là pour moi. Je t'aime.

À ma famille, Jacques, Constance, Benoit, Pitou, Alexandre, Caroline, Misa, mes cousins, Constance, Jean Baptiste, Marie, et ma marraine Marie je suis fière de vous avoir à mes côtés.

À Lucie, ma cousine et amie, que je retrouve enfin à Paris.

À mes précieuses amies Géraldine, Victoria, Léa, Gaëlle, Clémence, Juliette qui depuis plus de dix ans partagent ma vie et sont indispensables à mon quotidien. Nous avons grandi ensemble, partager nos doutes, nos craintes, nos bonnes nouvelles, nos histoires de cœurs, nos vacances, nos soirées... vous êtes ma famille de cœur.

À Moina et Sophie avec qui j'ai pu partager de très bons moments, de nombreux fou-rires mais aussi mes craintes et mes doutes pendant ma deuxième année de PACES. Tandis qu'une amitié d'enfance perdurait, une nouvelle est née durant cette année.

À Sophie mon amie d'enfance qui m'a beaucoup aidé durant ces études grâce à ses bons conseils.

À Manon, Jeanne, Lisou et Nafissa. Une complicité unique, des voisines, de superbes souvenirs accumulés pendant ces 4 années. Une petite famille chère à mes yeux malgré l'éloignement.

À Aude, Clarisse et Florence, que de bons souvenirs partagés avec vous.

Les dentazouz auront formé une belle team durant ces belles années

À Adrien et Romain avec qui j'ai passé des vacances et soirées dentaires inoubliables.

À Marie, Clémentine et Eugénie, avec qui j'ai partagé de nombreux souvenirs depuis le collège/lycée, et à tous ceux qui sont à venir.

À ma binôme Paule, nos petits malaises du début ne sont qu'un lointain souvenir, je n'aurai pas pu rêver mieux que de commencer la clinique avec toi.

À Noëlle et Philippe, pour leur bonne humeur et leur gentillesse à mon égard depuis maintenant plus de cinq ans.

À Michel, qui m'a accueilli les bras ouverts dans son cabinet dans lequel j'ai plaisir à aller travailler !

À mes professeurs de Toulouse et de Paris, pour la qualité de leur enseignement.

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : LE METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE	4
1.1. PHYSIOLOGIE DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE	4
1.2. LA PARATHORMONE (PTH).....	5
1.2.1 <i>Mode d'action</i>	5
1.2.2 <i>Le récepteur à la parathormone</i>	6
1.2.3 <i>Les protéines G</i>	6
1.2.4 <i>Voie de signalisation de la parathormone</i>	8
1.2.5 <i>Dosage et test à la parathormone</i>	9
2. LA PSEUDOHYPOPARATHYROIDIE	10
2.1 HISTORIQUE.....	10
2.2 DESCRIPTION	11
2.3. GENOTYPE, PHENOTYPE ET FORMES CLINIQUES	11
2.3.1 <i>Le gène GNAS</i>	11
2.3.2 <i>L’empreinte parentale</i>	12
2.4 PHENOTYPE ET FORMES CLINIQUES	13
2.4.1 <i>Ostéodystrophie héréditaire d’Albright (OHA)</i>	13
2.4.2 <i>Pseudohypoparathyroïdie de type 1</i>	14
2.4.3 <i>Pseudohypoparathyroïdie de type 2 OMIM 203330</i>	16
2.4.4 <i>Pseudo-pseudohypoparathyroïdie OMIM 612463</i>	16
2.4.5 <i>Hétéroplastie osseuse progressive OMIM 166350</i>	16
2.4.6 <i>Acrodysostose OMIM :101800 614613</i>	17
2.4.7 <i>Nouvelle classification</i>	17
2.5 LES MANIFESTATIONS DENTAIRES ET DYSMORPHOSES CRANIO-FACIALES	19
2.5.1 <i>Description</i>	19
2.5.2 <i>Anomalies de structure</i>	20
2.5.3 <i>Anomalie de forme</i>	21
2.5.4 <i>Anomalie de nombre</i>	21
2.5.5 <i>Défaut d’éruption</i>	22
2.5.6 <i>Dysmorphoses cranio-faciales</i>	22
3. ÉTUDE DE CAS CLINIQUES	23
3.1 PRESENTATION	23

3.2 RAPPELS SUR LES ANALYSES CEPHALOMETRIQUES	24
3.2.1 Définition des principaux points céphalométriques.....	25
3.2.2 Choix de l'analyse céphalométrique	26
3.3 DESCRIPTION DE L'ANALYSE DE PROFFIT.....	33
3.4 MATERIEL ET METHODE.....	36
3.4.1 Population étudiée	36
3.4.2 Protocole	37
3.4.3 Eléments cliniques et radiologiques recueillis	38
3.4.4 Analyse statistique	43
3.5 RESULTATS	43
3.5.1 Patients et caractéristiques médicales	43
3.5.2 Examen clinique.....	43
3.5.3 Examen radiologique.....	44
3.6 DISCUSSION	45
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	48
TABLE DES FIGURES.....	52
TABLE DES TABLEAUX.....	53
ANNEXE.....	54

Introduction

La pseudohypoparathyroïdie est une maladie génétique rare du métabolisme phosphocalcique causée par des troubles de la signalisation de la parathormone.

L'anomalie génétique se trouve sur le gène GNAS. La transmission de la maladie est soumise à l'empreinte parentale. Les manifestations de cette pathologie sont nombreuses. En effet la parathormone a un rôle important dans la minéralisation osseuse, une anomalie dans la signalisation de cette dernière a donc des répercussions sur les différents tissus osseux engendrant des troubles de la croissance et des ossifications ectopiques entre autres. De plus, la PTH et son récepteur PTHR1 sont exprimés par les cellules du reticulum étoilé et du mésenchyme dentaire et sont impliqués dans les mécanismes d'éruption dentaire physiologique. Enfin, des souris présentant un KO conditionnel du gène Gnas dans les cellules des crêtes neurales présentent des défauts au niveau des structures cranio-faciales.

Peu d'études analysent, à ce jour, les manifestations dentaires et cranio-faciales de cette pathologie. C'est pourquoi nous cherchons par le biais de cette thèse à réaliser une étude des phénotypes dentaires et cranio-faciaux des patients atteints de pseudohypoparathyroïdie.

Dans un premier temps grâce à des recherches bibliographiques nous ferons un rappel sur le métabolisme phosphocalcique et détaillerons ensuite la pathologie au niveau du génotype, phénotype, forme clinique et manifestations.

Dans un second temps nous exposerons notre étude de cas cliniques. Seize patients ont été inclus et soumis à un protocole rigoureux permettant de répertorier les caractéristiques médicales, les caractéristiques faciales et le phénotype dentaire de chacun d'entre eux, mais aussi, lorsque nous disposions des éléments nécessaires, de procéder à des analyses céphalométriques.

1 : Le métabolisme phosphocalcique

1.1. Physiologie du calcium et du phosphore

La minéralisation osseuse participant à la croissance est essentiellement assurée grâce au calcium et au phosphore majoritairement contenus dans les cristaux d'hydroxyapatite du squelette. Le maintien de l'homéostasie phosphocalcique fait intervenir le tissu osseux, le tube digestif, le rein et les glandes parathyroïdiennes.

Le calcium¹ est l'électrolyte le plus abondant de l'organisme. Il est présent sous trois différentes formes : liées à des protéines principalement à l'albumine (environ 45%), libre sous forme ionisée (environ 50%) et complexé aux anions (environ 5%). Il existe un équilibre entre la quantité de calcium retrouvée au niveau osseux et celle extracellulaire.

Son dosage² se fait en mesurant la calcémie totale. Elle correspond à la somme des trois différentes formes de calcium. La calcémie est stable tout au long de la vie et ses valeurs normales sont comprises entre 2,20-2,60 mmol/L. Il est également possible de doser seulement la calcémie ionisée mesurée au pH du patient mais cette méthode nécessite une grande rigueur et est donc plus complexe.

La calcémie³ est régulée par :

- Les hormones calciotropes, à savoir la parathormone et la 1,25 dihydroxyvitamine-D (métabolite actif de la vitamine D)
- Un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G qui détectent les variations de calcium.
- Un récepteur sensible au calcium appelé CaSR, présent majoritairement à la surface des cellules parathyroïdiennes et rénales.

Le calcium est stocké dans les os, échangé entre le liquide extra-cellulaire et trois organes (le rein, l'intestin et les os) et éliminé dans les urines.

¹ Morin et Caillez, « Physiologie : calcium et phosphate ».

² Souberbielle, « Dosages des principaux paramètres du métabolisme phosphocalcique ».

³ Souberbielle et Courbebaisse, « Équilibre phosphocalcique ».

Le phosphate⁴ est le principal anion de l'organisme. Il est présent dans le plasma sous forme organique (phospholipides et esters de phosphates) majoritairement ou lié aux protéines et dans ce cas sous forme inorganique.

Le dosage⁵ de cet électrolyte se fait en mesurant la phosphatémie dont les valeurs varient avec l'âge. A l'âge adulte elles sont comprises entre 0,80-1,45 mmol/L.

La phosphatémie est également régulée par la parathormone et la 1,25 dihydroxyvitamine-D qui jouent un rôle dans l'absorption rénale mais aussi par d'autres facteurs tels que le FGF23 (*fibroblast growth factor 23*).

1.2. La parathormone (PTH)⁶

Principale hormone hypercalcémiant composée de 84 acides aminés, elle est synthétisée par clivage successif et stockée dans les cellules des glandes parathyroïdiennes.

Ces glandes, le plus souvent au nombre de 4 se retrouvent de part et d'autre de la trachée, près des artères thyroïdiennes inférieures qui les vascularisent.

La synthèse et la sécrétion de la PTH sont contrôlées par le calcium ionisé extracellulaire par l'intermédiaire du récepteur CaSR exprimé dans les cellules parathyroïdiennes.

En cas d'hypocalcémie la sécrétion de PTH est augmentée et sa dégradation diminuée. Si cette dernière est prolongée la prolifération des cellules parathyroïdiennes sera stimulée.

La 1,25 dihydroxyvitamine-D est un des facteurs hormonaux qui diminue la synthèse de PTH et ralentit la réplication des cellules parathyroïdiennes.

1.2.1 Mode d'action⁷

La parathormone stockée dans les cellules des glandes parathyroïdiennes est libérée dans le plasma pour être ensuite captée par les cellules cibles grâce à des récepteurs situés sur leur membrane cytoplasmique. Plusieurs protéines sont ensuite impliquées dans la transmission du signal extracellulaire vers le milieu intra-cellulaire. L'AMPC est le plus connu des seconds messagers de la PTH.

⁴ Morin et Caillez, « Physiologie : calcium et phosphate ».

⁵ Souberbielle, « Dosages des principaux paramètres du métabolisme phosphocalcique ».

⁶ Garabédian, Linglart, et Mallet, « Physiologie du métabolisme phosphocalcique et osseux et besoins en calcium, phosphore et vitamine D chez l'enfant. »

⁷ Vlaeminck-Guillem et Wémeau, « Pseudohypoparathyroidism and the concept of hormonal resistance. Diagnosis, classification and therapy ».

L'action de la PTH, selon différents mécanismes, se fait par liaison entre sa partie N-terminale et un récepteur à 7 domaines transmembranaires, couplé à une protéine G, appelé PTHr1. Elle a pour but :

- Au niveau osseux :
 - o de participer à l'accroissement du remodelage osseux en jouant un rôle à la fois dans la résorption et la formation osseuse.
 - o de stimuler la **libération du calcium** contenu dans l'os vers le plasma.
- Dans le rein:
 - o Au niveau du tubule contourné distal, d'augmenter la **réabsorption du calcium** et donc de diminuer son excrétion
 - o Au niveau du tubule proximal, de diminuer la réabsorption des phosphates et donc **diminuer la phosphatémie**. Mais aussi, de stimuler la synthèse de la 1 alpha hydroxylase, enzyme qui transforme la 25 hydroxyvitamine D en métabolite actif **1,25 dihydroxyvitamine D**
- Au niveau du tractus digestif: d'augmenter **l'absorption intestinale de calcium** par l'intermédiaire de la forme active de la **vitamine D**.

1.2.2 Le récepteur à la parathormone

Le récepteur à la PTH appelé **PTHr1** appartient à la grande famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. Ces récepteurs sont couplés à des protéines hétérotrimériques, les protéines G. La liaison de la PTH à son récepteur se fait par son extrémité amino-terminale composée de 34 acides aminés dont certains en communs avec un autre peptide, le **PTHrP** (PTH related peptide) avec lequel elle partage le même récepteur et qui a la capacité de mimer certains effets de la PTH.

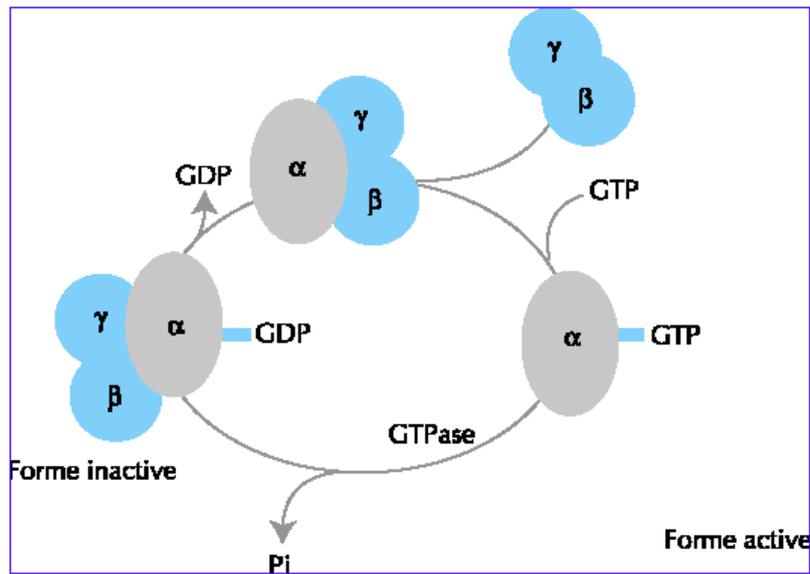
1.2.3 Les protéines G

Identifiées en 1977, ces protéines hétérotrimériques appartiennent à la superfamille des protéines liant le GTP.

Elles sont composées de 3 sous unités :

- La sous-unité α qui est fonctionnellement la plus importante
- Les sous-unités β et γ fonctionnant ensemble

Figure 1 : Cycle d'activation des protéines G



Source : Linglart, « Pathologie des protéines G », 2000.

Lorsqu'elles sont inactives les trois sous unités sont associées et la sous unité $G\alpha$ lie un guanosine diphosphate (GDP).

Sous forme active le GDP est libéré et remplacé par une molécule de guanosine triphosphate (GTP) entraînant la dissociation de la sous unité α des autres et son activation. Les sous unités activent leurs effecteurs respectifs puis la sous unité α catalyse le GTP en GDP ce qui permet la reformation du complexe hétérotrimérique.

Différentes sous classes regroupent les protéines G. L'appartenance à l'une d'entre elles est déterminée par la sous unité α . Celles liées au récepteur PTH/PTHrP font parties de la classe G_s , c'est-à-dire stimulatrice de l'adénylate cyclase. La liaison d'un des deux ligands : PTH ou PTHrP à son récepteur aboutira à la formation de l'adénylate cyclase.

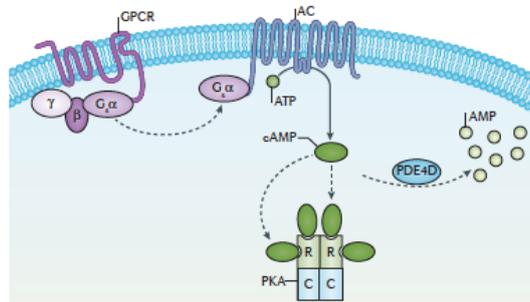
En ce qui concerne la protéine G avec le récepteur couplé à la parathormone :

L'interaction du récepteur et de son ligand (PTH) va permettre à la sous unité α de s'activer en fixant le GTP et de se libérer du dimère $\beta\gamma$. La sous unité α activera un effecteur intra-cellulaire : l'AMPc et grâce aux protéines GAP elle hydrolysera du GTP en GDP pour former un nouveau complexe hétérotrimérique. L'AMPc relayera l'action de la PTH entraînant d'autres réactions en chaîne.

Liée au GTP la sous unité est donc activée, lorsqu'elle est liée au GDP elle se retrouve inactive.

1.2.4 Voie de signalisation de la parathormone

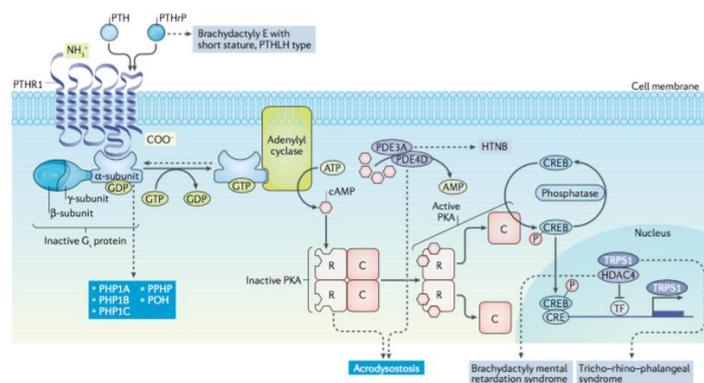
Figure 2 : Voie de signalisation de l'AMPc



Source : Mantovani et al., « Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders », 2016.

Lors de la liaison du ligand, l'hormone parathyroïdienne (PTH) ou de la protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP), le récepteur couplé à la protéine G active la protéine hétérotrimérique $G_{s\alpha}$. La sous-unité $G_{s\alpha}$ déclenche l'activation de l'adénylyl cyclase conduisant ainsi à la synthèse d'AMPc. L'AMPc se lie alors aux sous unités régulatrices R de la protéine kinase A (PKA), effecteur prédominant de l'AMPc. Cette liaison entraîne la dissociation des sous unités catalytiques C qui phosphorylent ensuite de nombreuses protéines cibles, y compris les éléments de liaison sensibles à l'AMPc (CREB) et les phosphodiesterases (PDE3A et PDE4D). CREB active la transcription des gènes sensibles à l'AMPc et les PDE transforment l'AMPc en AMP.

Figure 3 : Défauts moléculaires dans la voie de signalisation de PTH-PTHrP dans la pseudohypoparathyroïdie et les troubles associés.



Source : Mantovani et al., « Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders », 2016.

Les maladies causées par des altérations des gènes codant pour les protéines ci-dessous sont indiquées dans des cases bleues, les cases grises représentent les diagnostics différentiels. Les différentes formes de pseudohypoparathyroïdie seront décrites en partie II.

1.2.5 Dosage et test à la parathormone

De nombreux fragments de PTH circulent dans l'organisme c'est pourquoi plusieurs techniques de dosages ont été répertoriées. Celle de première génération devenue obsolète, celle de seconde génération qui dose la somme de la PTH 1-84 et la PTH 7-84 et pour finir celle de troisième génération qui dose exclusivement la PTH 1-84. Aucune étude n'a permis de montrer la supériorité de l'une par rapport à l'autre.

Le test à la parathormone⁸ correspond à l'administration par voie intraveineuse de la PTH issue d'extraits parathyroïdiens. Chez un sujet sain cette administration s'accompagne d'une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphate et de l'AMPc. Dans la Pseudohypoparathyroïdie (PHP) ce test révèle une absence d'augmentation de la phosphaturie et l'absence d'excrétion urinaire d'AMPc (produit de l'activation du récepteur à la PTH).

⁸ Chase, Melson, et Aurbach, « Pseudohypoparathyroidism ».

2. La pseudohypoparathyroïdie

2.1 Historique

La pseudohypoparathyroïdie a été identifiée par Fuller Albright⁹ en 1942. L'examen de trois patients présentant un tableau clinique particulier : petite taille, visage rond, calcifications sous cutanées, crises de tétanie, hypocalcémie et hyperphosphatémie, a suggéré un déficit en parathormone (PTH) caractéristique de l'hypoparathyroïdie. Cependant, malgré l'administration d'extraits parathyroïdiens exogènes le taux de calcium est resté inchangé. C'est ainsi que Fuller Albright a introduit la notion de résistance hormonale à la parathormone qu'il a appelé pseudohypoparathyroïdie.

En 1969, Chase¹⁰ met en évidence le rôle de l'AMPC comme second messenger de la PTH. Il observe chez les sujets atteints de pseudohypoparathyroïdie, que l'excrétion urinaire d'AMPC n'est pas augmentée en présence de PTH. Il émet l'hypothèse d'un défaut au niveau du récepteur adényl-cyclase dans les cellules cibles rénales et osseuses.

En 1977, la protéine G est identifiée comme intermédiaire dans le couplage récepteur-adénylate cyclase.

En 1988, Levine¹¹ découvre l'anomalie génétique responsable de cette pathologie. Elle se situe au niveau du gène GNAS1 codant la sous unité alpha de la protéine G.

En 1990 la première mutation hétérozygote inactivatrice du gène GNAS codant pour la protéine G α responsable d'un des types de PHP, la PHP1a a été décrit.¹²

En 1993 le rôle de l'empreinte parentale dans la pathologie est mis en évidence par Davies et Hughes¹³.

⁹ Albright et al., « Pseudohypoparathyroidism : an example of "Seabright-Bantam syndrome". »

¹⁰ Chase, Melson, et Aurbach, « Pseudohypoparathyroidism ».

¹¹ Levine et al., « Genetic deficiency of the alpha subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs as the molecular basis for Albright hereditary osteodystrophy ».

¹² Patten et al., « Mutation in the gene encoding the stimulatory g protein of adenylate cyclase in albright's hereditary osteodystrophy ».

¹³ Davies et Hughes, « Imprinting in albright's hereditary osteodystrophy ».

En 2000¹⁴ la découverte de modifications épigénétiques du locus GNAS a permis d'expliquer la PHP1b, à savoir une résistance isolée à la PTH sans phénotype dysmorphique associé.

2.2 Description

La pseudohypoparathyroïdie est une maladie génétique rare caractérisée par une résistance des tissus cibles à la parathormone (PTH). D'autres résistances hormonales peuvent être retrouvées comme la résistance à la TSH (hormone thyroïdienne), ou aux gonadotrophines.

L'incidence est de 0,3 à 1 pour 100 000 naissances.

Cette pathologie présente des aspects cliniques et biochimiques variables illustrant une hétérogénéité génétique. Elle est transmise par l'un des deux parents selon un mode autosomique dominant ou lors de mutation *de novo* pouvant survenir à n'importe quel moment de la vie.

La transmission selon le mode autosomique dominant signifie que même si un seul des deux allèles du gène est muté, la personne est malade. La mutation responsable de cette pathologie se trouve au niveau du gène GNAS qui code pour la protéine $G\alpha_s$ (sous unité stimulatrice des protéines G). Rappelons que les protéines G, liant la parathormone, activent fortement l'adénylate cyclase. Le diagnostic peut être tardif. Des crises de tétanies ainsi que des convulsions peuvent alerter l'entourage familial et médical et traduire une hypocalcémie.

Biologiquement, chez les patients atteints de PHP on observe une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une élévation des concentrations circulantes de PTH.

2.3. Génotype, Phénotype et formes cliniques

2.3.1 Le gène GNAS¹⁵

Le gène GNAS est localisé sur le chromosome 20 en position 20q13.2-13.3.

Par épissage alternatif ce locus code pour différents transcrits.

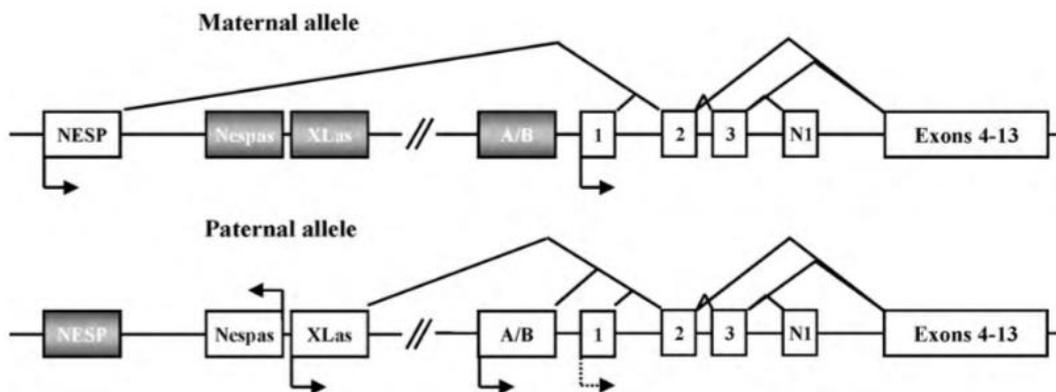
Les exons 1 à 13 codent pour la sous unité α de la protéine Gs et dans la majorité des tissus l'expression de ces transcrits est biallélique.

¹⁴ Liu et al., « A *gnas1* imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type 1b ».

¹⁵ Hayward et Bonthron, « An imprinted antisense transcript at the human *gnas1* locus ».

Des transcrits en amont ont cependant une expression monoallélique due au contrôle de leur expression parent-spécifique par des régions méthylées différemment appelées DMRs. Il s'agit entre autres de NESP55 (codant pour la protéine neuroendocrine sécrétrice 55) qui est seulement transcrit à partir de l'allèle maternel. De XLas (codant pour la protéine alpha-like extra large) A/B et AS (un large transcrit anti-sens) qui sont quant à eux transcrits à partir de l'allèle paternel.

Figure 4 : Schéma du locus GNAS



Source : Mantovani, Lania, et Spada, « Gnas imprinting and pituitary tumors », 2016.

En gris nous retrouvons les régions méthylées, les promoteurs actifs sont identifiés par des flèches dont les pointes indiquent le sens de transcription. Les exons sont représentés par des numéros dans des rectangles. Le premier à codé pour $G\alpha$ est l'exon 1. La flèche en pointillé indique une expression tissu-spécifique du gène au niveau de l'exon 1 de l'allèle paternel. Les régions méthylées différemment ne sont pas représentées.

2.3.2 L'empreinte parentale¹⁶

Dans la majorité des tissus (cerveau, foie, poumons) GNAS est donc exprimé de façon biallélique. Au niveau du tubule contourné proximal du rein ainsi que dans la thyroïde et dans l'hypophyse l'expression est monoallélique. **Seul l'allèle maternel a une expression tissu-spécifique.**

$G\alpha$ est majoritairement transcrit par l'allèle maternel. Des mutations inactivatrices d'un des 13 exons entraineront une absence d'expression de $G\alpha$.

¹⁶ Hayward et Bonthron, « An Imprinted Antisense Transcript at the Human GNAS1 Locus ».

Dans les tissus où le gène a une expression monoallélique une mutation sur l'allèle maternel entraînera l'absence d'activité Gs. Dans les autres tissus (à expression biallélique) 50% de l'activité de Gs persistera permettant le maintien d'un niveau d'APMc suffisant pour induire des réponses physiologiques quasi-normales.

La régulation de l'expression de $Gs\alpha$ est donc soumise à l'empreinte génomique de façon tissu-spécifique.

Si la lésion est sur l'allèle maternel on aura un tableau clinique de pseudohypoparathyroïdie 1a avec des signes d'ostéodystrophie héréditaire d'Albright (OHA) et des résistances hormonales notamment à la PTH et à la TSH. Des mutations inactivatrices des régions codant $Gs\alpha$ sont responsables de ce tableau clinique.

Si la mutation affecte l'allèle paternel on aura une pseudo-pseudo hypoparathyroïdie caractérisée par une OHA sans résistance hormonale associée. En effet dans le tubule contourné proximal et dans la thyroïde, l'expression de GNAS et plus précisément de $Gs\alpha$, ne sera pas altérée car la mutation siégeant sur l'allèle paternel ne sera pas retrouvée dans ces derniers où seul l'allèle maternel est exprimé.

La pseudohypoparathyroïdie 1b¹⁷ quant à elle résulte des défauts de méthylation complète ou partielles de certains transcrits de l'allèle maternel. Les mêmes anomalies sur l'allèle paternel ne semblent pas entraîner d'anomalie biologique. Ces altérations de méthylations ont lieu en amont de GNAS sur l'allèle maternel au niveau de STX16 ou NESP55 entraînant un défaut de méthylation de la cytosine au sein du site A/B : site de démarrage de la transcription de GNAS. Ceci engendrerait une diminution de l'expression de $Gs\alpha$ dans les tissus soumis à empreinte parentale et donc une résistance à la PTH.

2.4 Phénotype et formes cliniques

2.4.1 Ostéodystrophie héréditaire d'Albright (OHA)

Décrit par Fuller Albright en 1942, ce syndrome se traduit cliniquement par une petite taille, un faciès lunaire, des ossifications sous cutanées, une brachydactylie principalement retrouvée sur le quatrième métacarpe, une obésité et un retard mental plus ou moins sévère.

¹⁷ Richard et al., « Épigenétique et pseudohypoparathyroïdies ».

Les ossifications ectopiques sont caractéristiques de l'haploinsuffisance de $Gs\alpha$.

La petite taille résulte d'un défaut de formation de l'os enchondral mais aussi d'une résistance à l'hormone de croissance GHRH. On retrouve également des signes cliniques de l'hypoparathyroïdie tels que l'hypocalcémie.

On retrouve des résistances aux hormones utilisant l'AMPc.

2.4.2 Pseudohypoparathyroïdie de type 1

Elle correspond à un défaut de fonction de la protéine $Gs\alpha$ dans le rein engendrant une résistance à la PTH. Elle regroupe 3 formes :

2.4.2.1 Pseudohypoparathyroïdie de type 1a ^{18 19}OMIM 103580

La PHP de type 1a est caractérisée par l'association d'un syndrome dysmorphique d'Ostéodystrophie d'Albright dû au défaut de signalisation du PTHrP et d'une résistance multihormonale en particulier à la PTH et à la TSH.

Contrairement à la résistance à la TSH qui apparaît durant la petite enfance chez presque tous les patients, celle à la parathormone n'est pas présente dès la naissance, elle apparaît progressivement et devient évidente à la puberté. Il en est de même pour la brachydactylie.

D'autres résistances hormonales ont été objectivées : FSH, LH, GHRH, calcitonine. L'obésité peut être relatée avant même qu'un désordre endocrinien ne soit évoqué. La présence d'ossifications sous cutanées sévères est plus rare, le développement cognitif est normal chez 30% des patients et pour les autres, les retards sont d'intensité et de gravité variables. Le retard statural est progressif. Les manifestations pubertaires sont fréquentes : la cryptorchidie chez les garçons et un retard de l'âge moyen des règles chez les filles.

La résistance à la PTH se manifeste par des anomalies biologiques avec une élévation de la phosphatémie et de la PTH circulante puis une hypocalcémie. Le test à la PTH est négatif : l'injection de PTH exogène ne produit ni l'élévation de l'AMPc, ni de phosphaturie.

La résistance à la PTH s'explique par un défaut de transmission du signal dû à une diminution de 50% de l'activité de la sous unité α de la protéine G. D'autres hormones, thyroïdiennes, gonadotrophines,

¹⁸ Vlaeminck-Guillem et Wémeau, « Pseudohypoparathyroidism and the concept of hormonal resistance. Diagnosis, classification and therapy ».

¹⁹ Linglart et Rothenbuhler, « Pseudo-hypoparathyroïdie ».

ions et stimulus sensoriels sont touchées par cette réduction d'activité²⁰. Cette anomalie résulte de différents types de mutations ponctuelles (faux sens, délétion, insertion ...) du gène GNAS1 dans les érythrocytes ou les fibroblastes cutanés. Ces mutations, en interférant avec le couplage au récepteur ou le couplage à l'adénylate cyclase ou sur l'activité GTPasique, entraînent toutes l'inactivation de la sous unité α .

Ces mutations sont d'origine maternelle, hétéozygotes et inactivatrices de la séquence codante GNAS.

2.3.3.2 Pseudohypoparathyroïdie de type 1b²¹ OMIM 603233

La PHP de type 1b correspond pour la majorité des patients à une résistance isolée à la PTH c'est-à-dire sans signe d'Ostéodystrophie d'Albright, associée à une activité normale de la sous unité α de la protéine G.

Comme chez les sujets atteints de PHP 1a, la résistance à la PTH apparait progressivement. Elle serait due à une réduction de la synthèse du récepteur PTHr1 entraînant un défaut d'expression de G α dans certains tissus. La résistance à la TSH est modérée.

Chez certains sujets nous pouvons retrouver certains signes d'OHA, la plus fréquente étant la brachydactylie. Des douleurs osseuses et des signes de rachitisme mis en évidence radiologiquement sont parfois visibles.

La PHP1b²² est due au niveau de GNAS à une perte de méthylation du promoteur A/B. Ce défaut peut être :

- Transmis par les mères, la pathologie sera alors autosomique dominante,
- Dû à une disomie paternelle de l'ensemble du chromosome 20 ou d'une partie contenant le gène GNAS. Une disomie est une anomalie caractérisée par le fait que deux chromosomes homologues proviennent d'un même parent alors que normalement les parents apportent chacun un des chromosomes homologues. Il n'y aura donc pas de transmission.
- Sporadique c'est-à-dire que l'on ne connaît pas encore la lésion en cause.

²⁰ Levine et al., « Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein ».

²¹ Vlaeminck-Guillem et Wémeau.

²² Linglart et Rothenbuhler, « Pseudo-hypoparathyroïdie ».

2.3.3.3 Pseudohypoparathyroïdie de type 1c OMIM 612462

Cette forme de pseudohypoparathyroïdie semble encore méconnue. Elle est caractérisée par un phénotype de PHP 1a à savoir des signes cliniques d'OHA et biologiques de résistance multihormonale mais sans anomalie de la sous-unité α de la protéine G. Certaines anomalies moléculaires ont été mises en évidence notamment des mutations de perte de fonction dans l'extrémité carboxy-terminale de GNAS.²³

2.4.3 Pseudohypoparathyroïdie de type 2²⁴ OMIM 203330

La PHP de type 2 correspond à une résistance à la PTH mais aussi aux autres hormones dont le récepteur est couplé aux protéines G. Cliniquement les patients ont une chondrodysplasie qui dans sa forme sévère est appelée acrodysostose. Le taux d'AMPc urinaire est élevé ou normal.

2.4.4 Pseudo-pseudohypoparathyroïdie ²⁵OMIM 612463

La PPHP est définie par un syndrome dysmorphique de OHA avec peu ou pas de résistance hormonale mais avec une activité $Gs\alpha$ diminuée. Ils ne présentent cependant pas de signe de retard mental ni d'obésité. La petite taille et les ossifications sous cutanées sont parfois très sévères.

Les mutations du gène GNAS sont les mêmes que celles retrouvées dans la PHP1a mais sont transmises par le père ou surviennent *de novo*.

2.4.5 Hétéroplastie osseuse progressive^{26 27}OMIM 166350

L'hétéroplastie osseuse progressive est une maladie rare due à une mutation paternelle du gène GNAS. Elle est caractérisée par des ossifications sous cutanées présentes à la naissance. Ces ossifications superficielles initiées dans le derme majoritairement au niveau du tissu adipeux progressent au cours de la vie vers le tissu conjonctif profond conduisant à des ankyloses sévères des articulations entraînant un retard de croissance. Elles sont asymétriques, se distribuent en mosaïque formant des plaques. La sévérité de la pathologie dépend de la localisation et de l'extension de ces ossifications.

²³ Thiele et al., « Functional characterization of gnas mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type ic defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively $gs\alpha$ -receptor interaction ».

²⁴ Thiele et al., « Inactivating pth/pthrp signalling disorder (ippsd), une nouvelle proposition de classification pour les pseudohypoparathyroïdies par le réseau européen europhp ».

²⁵ Mantovani et al., « Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders ».

²⁶ Pignolo et al., « Progressive osseous heteroplasia ».

²⁷ Kottler et Gérard, « Hétéroplastie progressive osseuse ».

On retrouve également chez ces sujets au moins deux signes d'OHA sans compter les ossifications et aucune résistance à la PTH.

La majorité des cas d'hétéroplastie osseuse progressive sont sporadiques mais peuvent être causées par des mutations (non-sens, délétion, insertion de codon STOP) hétérozygotes inactivatrices du gène GNAS1 conduisant à une perte de fonction complète de la protéine Gs α .

2.4.6 Acrodysostose OMIM :[101800](#) [614613](#)

L'acrodysostose est un syndrome extrêmement rare défini par l'association d'une brachydactylie sévère, d'une dysostose faciale et d'une hypoplasie nasale. On peut également observer un retard mental, un retard de croissance, une petite taille et un faciès particulier retrouvé dans l'OHA. Le diagnostic est guidé par un aspect granulé au niveau des épiphyses ainsi que des anomalies caractéristiques des os métacarpo-phalangiens. L'étiologie est inconnue, la plupart des cas rapportés sont sporadiques et quelques-uns sont familiaux à hérédité autosomique dominante. Elle peut être associée à des résistances hormonales multiples.

2.4.7 Nouvelle classification²⁸

La classification énoncée précédemment est basée sur la présence ou non de signes d'OHA, d'une résistance à la PTH et d'une activité biologique de la protéine G. Cependant plusieurs incohérences ont pu être observées et des données cliniques récentes la remettent en question. En effet, des chevauchements moléculaires et cliniques entre différents sous types de PHP ont été rapportés. Il en vient donc à penser que les caractéristiques cliniques telles que l'OHA ou les tests in vitro mesurant l'activité de Gs α ne suffisent pas à distinguer les différents sous-types de PHP.

La classification actuelle n'englobe pas les différentes mutations du gène GNAS pouvant engendrer une résistance à la PTH et/ou à la PTHrP mais aussi des formes cliniques de PHP et de PPHP distinctes.

Le réseau EuroPHP propose une nouvelle classification englobant toutes les pathologies dues à une anomalie de la voie de signalisation de la PTH et de son récepteur le PTHrP. Ainsi l'hétéroplastie osseuse progressive, l'acrodysostose et les bases épigénétiques d'autres sous types de PHP sont intégrées. Les différents auteurs de cette nouvelle classification proposent le terme « inactivating PTH/PTHrP signalling disorder » iPPSD, regroupant tous les troubles dans la voie de signalisation de PTH/PTHrP. Une numérotation est également associée permettant d'inclure à la fois les

²⁸ Thiele et al., « Inactivating pth/pthrp signalling disorder (ippsd), une nouvelle proposition de classification pour les pseudohypoparathyroïdies par le réseau européen europhp ».

caractéristiques cliniques mais aussi les résultats moléculaires et génétiques. Cette terminologie permet ainsi, de décrire le mécanisme commun responsable de ces différentes pathologies, d'éviter le terme ambigu de « pseudo », de s'affranchir des chevauchements cliniques ou moléculaires mais surtout elle garde une certaine flexibilité autorisant l'ajout de nouvelles informations diagnostiques.

La description de cette terminologie s'appuie sur deux types de critères :

- Majeurs : ils ont un chevauchement minimal ou nul avec d'autres situations dues à des mécanismes différents
- Mineurs : moins spécifiques de l'iPPSD et pouvant être retrouvés dans d'autres situations cliniques. Ils doivent être associés à un ou plusieurs critères majeurs pour établir le diagnostic d'iPPSD.

Parmi les critères majeurs nous retrouvons :

- **La résistance à la PTH** : la résistance du tubule proximal rénal à l'action de la PTH est la caractéristique des troubles dans la signalisation de PTH/PTHrP. Il en découle que tous les défauts génétiques entraînant une déficience dans la signalisation du récepteur à la PTH dans le rein seront appelés iPPSD.
- **Les ossifications ectopiques** : chez les enfants les ossifications ectopiques suggèrent dans la majorité des cas une mutation inactivatrice de GNAS permettant ainsi de confirmer le diagnostic d'iPPSD.
- **La brachydactylie** : moins spécifique que les deux critères précédents, il devra être associé à un autre critère majeur ou au moins deux critères mineurs pour confirmer le diagnostic d'iPPSD.

Les critères mineurs sont les suivant :

- **Résistance à la TSH** : Souvent légère dans l'iPPSD elle peut être néanmoins le premier signe détecté notamment dans les pays où le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale est systématiquement pratiqué.
- **Résistance à d'autres hormones** comme l'hormone de croissance GHRH, la calcitonine, la FSH, la LH, le glucagon ou l'adrénaline.
- **Retard ou déficience motrice et cognitive** affectant surtout les patients présentant des mutations codantes maternelles de GNAS.
- **Retard de croissance intra-utérin ou après la naissance**
- **Obésité ou surpoids**
- **Pont nasal plat et/ou hypoplasie maxillaire et/ou face arrondie**

Tableau 1 : Représentation de la nouvelle classification proposée par le réseau européen PHP

IPPSD	PHP 1 et 2 PPHP/OHA/HOP Acrodysostose
iPPSD1	Mutation de PTHr1
iPPSD2	PHP1A et PHP1C Mutation de Gsα PPHP/OHA/HOP
iPPSD3	PHP1B
iPPSD4	Acrodysostose de type 1 Mutation de PRKAR1A
iPPSD5	Acrodysostose de type 2 Mutation PDED4D
iPPSD6	Hypertension autosomale dominante avec brachydactylie Mutation PDE3A
iPPSDx	Défauts moléculaires inconnus
iPPSD n+1	Nouveaux défauts moléculaires

Source : Thiele et al, « Inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), une nouvelle proposition de classification pour les pseudohypoparathyroïdies par le réseau européen europhp », 2016.

2.5 Les manifestations dentaires et dysmorphoses cranio-faciales

2.5.1 Description

Les manifestations dentaires de la pseudo-hypoparathyroïdie sont similaires à celles retrouvées chez les sujets atteints d'hypoparathyroïdie.

Dans ces deux pathologies nous retrouvons des désordres biologiques communs : une hypocalcémie et une hyperphosphatémie. Cependant, contrairement à la PHP, l'hypoparathyroïdie est un désordre métabolique causé par une déficience ou une absence de PTH et non à une résistance hormonale.

Nous retrouvons donc des anomalies dentaires liées à un défaut de minéralisation osseuse causée par le manque ou la résistance à la PTH.

La littérature est pauvre sur le sujet. Il s'agit avant tout de cas cliniques dans lesquels la relation entre le génotype et le phénotype dentaire n'est pas établie (Ritchie 1965²⁹ ; Okano et al. 1969³⁰ Jensen, Illum et Dupont 1981³¹ ; Velez et al. 2009³²). Ils apportent peu d'information sur l'histoire de la maladie. Très souvent nous trouvons le type de PHP mais rarement, le type de mutation génétique ou celui de résistance hormonale ou encore l'âge de diagnostic et le début du traitement. Peu de corrélation existent donc entre les manifestations dentaires et dysmorphoses cranio-faciales et les différents éléments détaillant la pathologie.

Des dysmorphoses cranio-faciales sont évoquées mais seul Wémeau a publié sur le sujet³³

2.5.2 Anomalies de structure^{34 35 36}

2.5.2.1 Hypoplasie amélaire

Les hypoplasies amélaire sont fréquemment retrouvées. Ce sont des altérations d'ordre quantitatif survenant lors de la phase de sécrétion de la matrice amélaire. La formation de l'émail des dents lactéales débute pendant la grossesse alors que celle des dents permanentes commence à la naissance. L'épaisseur de l'émail est diminuée de façon localisée ou généralisée à l'ensemble de la dent. La teinte peut être blanchâtre ou légèrement jaunâtre.

Aucune corrélation n'a pu être établie à ce jour quant à la relation entre l'hypoplasie amélaire et le diagnostic de la PHP ainsi que le début du traitement.³⁷

²⁹ Ritchie, « Dental manifestations of pseudohypoparathyroidism ».

³⁰ Okano et al., « A case of pseudohypoparathyroidism with increased bone turnover and demineralization ».

³¹ Jensen, Illum, et Dupont, « Nature and frequency of dental changes in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism ».

³² Velez et al., « Hereditary osteodystrophy with multiple hormone resistance--a case report ».

³³ Wémeau et Vlaeminck-Guillem, « Manifestations crâniofaciales et dentaires de la pseudohypoparathyroïdie : une observation exceptionnelle ».

³⁴ Lagarde, Kerebel, et Kerebel, « Structural and ultrastructural study of the teeth in a suspected case of pseudohypoparathyroidism ».

³⁵ De La Dure-Molla et al., « Les taches de l'émail ».

³⁶ Jensen, Illum, et Dupont, « Nature and frequency of dental changes in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism ».

³⁷ Reis et al., « Failure of tooth eruption and brachydactyly in pseudohypoparathyroidism are not related to plasma parathyroid hormone-related protein levels ».

2.5.2.2 Hypominéralisation amélaire

Les hypominéralisations sont les formes les plus sévères de l'altération de l'émail. Il s'agit d'un défaut qualitatif survenant lors de la phase de minéralisation de la matrice extra-cellulaire amélaire au cours de laquelle les cristaux d'hydroxyapatite se développent progressivement. Cliniquement, elles se traduisent par un émail friable, mou au sondage, avec une prédisposition à l'usure importante mais aussi par une couleur jaune foncé voire orangée.

2.5.2.3 Défaut dentinaire

La matrice dentinaire est souvent irrégulière. Une hypocalcification dentinaire est retrouvée³⁸ qui ajoutée aux défauts d'émail augmentent la susceptibilité à la carie.

2.5.3 Anomalie de forme

Les patients atteints de PHP ont des couronnes dentaires souvent de petite taille avec des racines courtes, aux extrémités émoussées. Les chambres pulpaires sont larges et des calcifications intrapulpaires ont souvent été répertoriées^{39 40 41}. Des diastèmes peuvent également être présents⁴²

2.5.4 Anomalie de nombre⁴³

Les agénésies sont multiples. La dent la plus souvent absente est la première prémolaire. On parle d'hypodontie lorsque moins de 6 dents sont manquantes et d'oligodontie lorsqu'il y en a plus de 6.

³⁸ Croft, Witkop, et Glas, « Pseudohypoparathyroidism ».

³⁹ Wémeau et Wémeau, « La bouche des hypoparathyroïdies et pseudohypoparathyroïdies ».

⁴⁰ Ritchie, « Dental manifestations of pseudohypoparathyroidism ».

⁴¹ Reis et al., « Failure of tooth eruption and brachydactyly in pseudohypoparathyroidism are not related to plasma parathyroid hormone-related protein levels ».

⁴² Okano et al., « A case of pseudohypoparathyroidism with increased bone turnover and demineralization ».

⁴³ Mackler, Fouts, et Birsner, « Familial pseudohypoparathyroidism ; a report of two cases ».

2.5.5 Défaut d'éruption

Les retards d'éruption sont fréquents surtout pour les dents permanentes⁴⁴. Certaines dents sont parfois retenues avec des apex ouverts et la présence de kystes dentigères peut être observée⁴⁵.

Le récepteur à la PTH (PTHr1) a un rôle important dans l'éruption dentaire. Une mutation inactivatrice de ce gène peut être à l'origine d'une maladie autosomique dominante rare appelée défaut primaire d'éruption (OMIM 125350)^{46 47}. Ce défaut affecte surtout les dents postérieures créant ainsi des béances latérales⁴⁸

2.5.6 Dismorphoses cranio-faciales

Les patients souffrant de PHP avec un phénotype dysmorphique d'AHO présentent un retard de croissance. Ils ont un faciès lunaire et un cou court.

La hauteur de l'étage moyen de la face est diminuée, l'ensellure nasale est marquée et les orifices narinaux sont en général orientés vers l'avant.⁴⁹

L'étude de Lei⁵⁰ sur les souris avec une mutation conditionnelle de Gnas dans les cellules des crêtes neurales a suggéré que Gs α était nécessaire au développement cranio-facial en agissant sur la différenciation des crêtes neurales. Des mutations inactivatrices de Gs α entraîneraient des malformations cranio-faciales.

⁴⁴ Wilson et Trembath, « Albright's hereditary osteodystrophy. »

⁴⁵ Velez et al., « Hereditary osteodystrophy with multiple hormone resistance--a case report ».

⁴⁶ Roth et al., « Expanding the spectrum of pth1r mutations in patients with primary failure of tooth eruption ».

⁴⁷ Decker et al., « PTHR1 loss-of-function mutations in familial, nonsyndromic primary failure of tooth eruption ».

⁴⁸ Reis et al., « Failure of tooth eruption and brachydactyly in pseudohypoparathyroidism are not related to plasma parathyroid hormone-related protein levels ».

⁴⁹ Wémeau et Vlaeminck-Guillem, « Manifestations crâniofaciales et dentaires de la pseudohypoparathyroïdie : une observation exceptionnelle ».

⁵⁰ Lei et al., « G-protein α -subunit g α is required for craniofacial morphogenesis ».

3. Étude de cas cliniques

3.1 Présentation

Bien qu'une étude sur les souris KO pour $Gs\alpha$ (Lei. R, 2016) suggère que $Gs\alpha$ est nécessaire au développement du massif cranio-facial à partir des crêtes neurales, nous disposons de peu de renseignement sur les caractéristiques cranio faciales des patients atteints de pseudohypoparathyroïdie, en particulier chez l'enfant.

Nos recherches nous ont conduits à des études menées chez des patients adultes.

F.G Wémeau en 2001⁵¹ a présenté, dans le cadre de sa thèse d'exercice, les rapports de cas de huit patients âgés de 23 à 53 ans appartenant à 4 familles distinctes. 6 patients étaient atteints de PHP1a, 1 de PPHP, et 1 de PHP1b. Il a analysé les anomalies cranio-faciales et bucco-dentaires chez ces patients et a pu observer les prédispositions suivantes :

- Une brachymaxillie = dysmorphie caractérisée par une longueur insuffisante du maxillaire
- Une brachycéphalie = Tête arrondie (donné par l'indice céphalique selon Ricketts)
- Une platybasie : déformation du crâne dont la base apparaît plate et élargie
- Une tendance euryprosope : face large (donné par l'indice facial selon Ricketts)
- Une suture intermaxillaire large
- Un champ mandibulaire développé
- Une prédisposition à une rotation antérieure
- Une classe III squelettique préférentiellement retrouvée par rapport à la classe I et II.

En 2011 J. Tager⁵² apporte des informations complémentaires lors de sa thèse de docteur en chirurgie dentaire. Il reporte les valeurs trouvées par F.G Wémeau chez les huit sujets de sa thèse et y ajoute cinq nouveaux patients. Ces sujets sont âgés de 24 à 64 ans et présentent une PHP de type 1a, 1b ou une PPHP. Les nouvelles informations apportées sont les suivantes :

- Une inclinaison du plan bispinal
- Un prognathisme facial
- Une biproversion des incisives
- Un allongement de la mésiface

⁵¹ Wémeau, « Anomalies cranio-faciales et bucco-dentaire dans la pseudohypoparathyroïdie : à propos de 8 cas. »

⁵² Tager, « Etude cranio-faciale dans la pseudohypoparathyroïdie à l'aide d'analyses céphalométriques ».

- Une macroglossie
- Un hypodéveloppement de l'étage pneumatique

Cependant, la tendance transfrontale n'est pas retrouvée (tendance cisfrontale plutôt) et la classe III squelettique est moins marquée. En effet trois sujets de la même famille présentent une classe II squelettique

Ces deux auteurs ont émis la conclusion que la morphologie cranio-faciale chez le sujet PHP était d'origine héréditaire, non affectée par la pathologie et modulée lors de la croissance par le trouble hormonal.

A travers l'étude de seize patients, atteints de iPPSD2 c'est-à-dire de mutations inactivatrices de GNAS, nous cherchons à regarder s'il existe une corrélation entre le type de manifestation cranio-dento-faciale et la forme de la pathologie chez l'enfant.

Nous baserons nos observations sur un protocole rigoureux (détaillé plus bas).

En fonction des données dont nous disposons, nous avons recueilli :

- Les caractéristiques médicales de l'ensemble des patients,
- Le phénotype dentaire de quinze d'entre eux
- Les analyses des visages pour treize d'entre eux,
- Le stade Nolla et l'âge dentaire de dix patients
- Les analyses céphalométriques de cinq d'entre eux.

3.2 Rappels sur les analyses céphalométriques ^{53 54}

Les analyses céphalométriques sont obtenues à partir d'un tracé des structures cranio-faciales et le repérage de points anatomiques ou construits de référence. Elles permettent d'analyser la croissance, d'établir un plan de traitement et de prédire les résultats du traitement orthodontique.

Elles peuvent être divisées en 3 catégories :

- **Les analyses typologiques** permettant de déterminer le type facial du sujet selon son type de croissance et son équilibre fonctionnel.
- **Les analyses dimensionnelles** qui grâce à des mesures angulaires ou linéaires établiront un diagnostic en comparant les valeurs du patient à des standards idéaux.
- **Les analyses architecturales et structurales** qui comparent le patient à lui-même et non pas à des normes. Le patient est donc sa propre référence. Ces méthodes étudient l'équilibre ou le déséquilibre du crâne et de la face.

⁵³ Boileau, *Orthodontie de l'enfant et du jeune adulte. Tome 1, Principes et moyens thérapeutiques.*

⁵⁴ Dumitrache et al., « Trois analyses céphalométriques usuelles ».

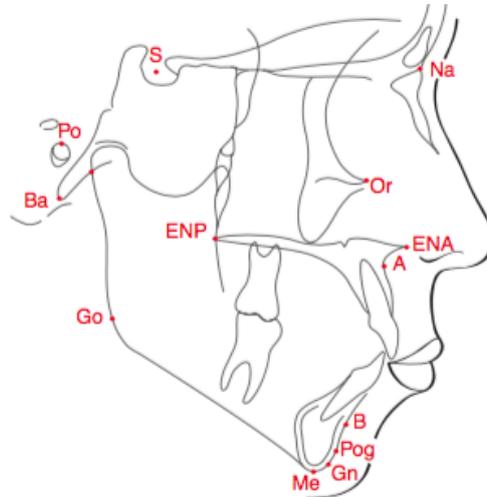
3.2.1 Définition des principaux points céphalométriques

Tableau 2 : Principaux points céphalométriques

Abréviations	Nom	Définition
Na ou N	<i>Nasion</i>	<i>Point le plus antérieur de la suture nasofrontale</i>
ENA ou ANS	<i>Epine nasale antérieure</i>	<i>Point situé à l'extrémité antérieure du maxillaire</i>
A	<i>Sous-épineux</i>	<i>Point le plus déclive de l'image de la concavité alvéolaire antérieure du maxillaire</i>
B	<i>Supramental</i>	<i>Point le plus déclive de l'image de la concavité alvéolaire antérieure de la mandibule</i>
Pog	<i>Pogonion</i>	<i>Point le plus antérieur de l'image de la symphyse</i>
Me ou M	<i>Menton</i>	<i>Point le plus inférieur de l'image de la symphyse</i>
Gn	<i>Gnathion</i>	<i>Point du contour symphysaire situé à égale distance du Pog et du Me</i>
ENP ou PNS	<i>Epine nasale postérieure</i>	<i>Point situé à l'extrémité la plus postérieure du palais dur</i>
Ba	<i>Basion</i>	<i>Point le plus bas et le plus reculé du basi-occipital</i>
Or	<i>Orbital</i>	<i>Point le plus déclive du rebord de l'orifice orbitaire</i>
Po	<i>Porion</i>	<i>Point le plus élevé du conduit auditif externe (CAE)</i>
Go	<i>Gonion</i>	<i>Point situé à égale distance du point le plus postérieur et le plus inférieur de l'angle goniale</i>
S	<i>Stella</i>	<i>Centre de la selle turcique</i>
Ar	<i>Articulaire</i>	<i>Intersection de l'image du bord postérieur du ramus avec la face exocranienne du clivus occipital</i>
D	<i>Point D</i>	<i>Point central symphysaire, centre de l'image de la base symphysaire</i>
Xi	<i>Point Xi</i>	<i>Centre géométrique du ramus</i>
Pm	<i>Suprapogonion</i>	<i>Point d'inflexion du contour antérieur de la symphyse mandibulaire compris entre le point B et le Pog</i>
Ptm	<i>Ptérygomaxillaire</i>	<i>Sommet de la fente ptérygomaxillaire</i>
L	<i>Point L</i>	<i>Projection orthogonale sur SN du point le plus antérieur de la mandibule</i>
E	<i>Point E</i>	<i>Projection orthogonale sur SN du point le plus postérieur du condyle</i>

Source : Boileau, *Orthodontie de l'enfant et du jeune adulte. Tome 1, Principes et moyens thérapeutiques*, 2011.

Figure 3 : Principaux points céphalométriques



Source : Boileau, *Orthodontie de l'enfant et du jeune adulte. Tome 1, Principes et moyens thérapeutiques*, 2011.

3.2.2 Choix de l'analyse céphalométrique

Pour l'étude des cas cliniques nous choisirons une analyse céphalométrique dimensionnelle : celle de Ricketts simplifiée. En effet, dans cette thèse nous cherchons à observer les anomalies cranio-faciales pouvant être associées à la pseudohypoparathyroïdie. Nous souhaitons donc comparer un patient atteint d'une pathologie à un patient "sain". Cette méthode a donc ici un grand intérêt car elle compare les patients à des normes qui varient avec l'âge, nous permettant ainsi pour chaque patient de déterminer leur degré de déviation par rapports aux normes.

Nous utiliserons également l'analyse céphalométrique de Mc Namara en complément⁵⁵. Cette dernière permet d'analyser la position du maxillaire et de la mandibule, leur relation avec les structures crâniennes et entre elles. Elle fait intervenir des mesures différentes de celles de Ricketts. Le détail de cette analyse se trouve dans les prochaines pages.

⁵⁵ McNamara, « A method of cephalometric evaluation ».

3.2.2.1 L'analyse de Ricketts ⁵⁶

Née dans les années 1960 la méthode d'analyse de Ricketts a évolué pour s'éloigner de l'analyse de Down dont elle est inspirée. L'analyse de face ainsi qu'une prévision individuelle de la croissance et des résultats thérapeutiques se sont ajoutés à l'analyse de profil.

La notion de prévision est l'élément central de sa méthode.

Il s'agit d'une analyse à la fois dimensionnelle et typologique qui prend en compte l'âge du patient (les normes variant avec l'âge). Il en existe 2 types : une forme manuelle simplifiée en utilisant 10 à 11 facteurs et une forme informatisée beaucoup plus complexe.

Chaque norme se caractérise par 3 valeurs : sa moyenne, son écart type représenté par une déviation clinique DC et sa variation avec l'âge.

Elles sont établies « sur des échantillons de milliers de sujets et plusieurs fois corrigées pour tenir compte de l'accroissement des fichiers du Rocky Mountain Data Systems »

Plusieurs composants appartiennent à cette méthode d'analyse. Nous utiliserons ici l'analyse de profil qui utilise comme référence le plan de Francfort. Ce plan d'orientation est déterminé par le porion (point le plus élevé du conduit auditif externe) gauche et les **point sous orbitaires** gauche et droit.

Points particuliers :

- **Point Pm ou super-pogonion :**
- **Point Pt ou Ptm :** point ptérygoïdien situé sur le contour de l'image de la fente ptérygo-maxillaire, à i-distance entre son point le plus haut et son point le plus postérieur (sa définition originale est la jonction entre le bord inférieur du canal du grand rond et la fente ptérygo-maxillaire.)

⁵⁶ Muller et al., *Céphalométrie et orthodontie*.

Points construits :

Tableau 3 : Points construits

Abréviation	Nom	Définition
XI	Point Xi	Centre géométrique de la branche montante de la mandibule. Le ramus est assimilé à un rectangle construit à partir de 4 points déterminés sur le contour mandibulaire et avec le plan de Francfort horizontal comme référence : - R1 : sur le bord antérieur de la branche montante, le plus postérieur (abaisser une verticale sur FH) - R2 : sur le bord postérieur de la branche montante, face à R1 (tracer une parallèle à FH) - R3 : le point inférieur à l'échancrure stigmoïde (tracer une parallèle à FH) - R4 : sur le bord inférieur, dans la région de l'angle mandibulaire, face à R3 (abaisser une perpendiculaire à FH de R3)
CC	Point CC	Point d'intersection de l'axe facial et de la ligne basion-Nasion . Un « centre » géométrique de la croissance crano-faciale pour Ricketts
CF	Point CF	Point d'intersection du plan de Francfort et de la verticale ptérygoïde tangente à la face distale de la fente ptérygo-maxillaire PtV
DC	Point DC	Milieu du col du condyle situé sur la ligne Basion-Nasion

Source : Loreille, *Céphalométrie et orthodontie*, 1983.

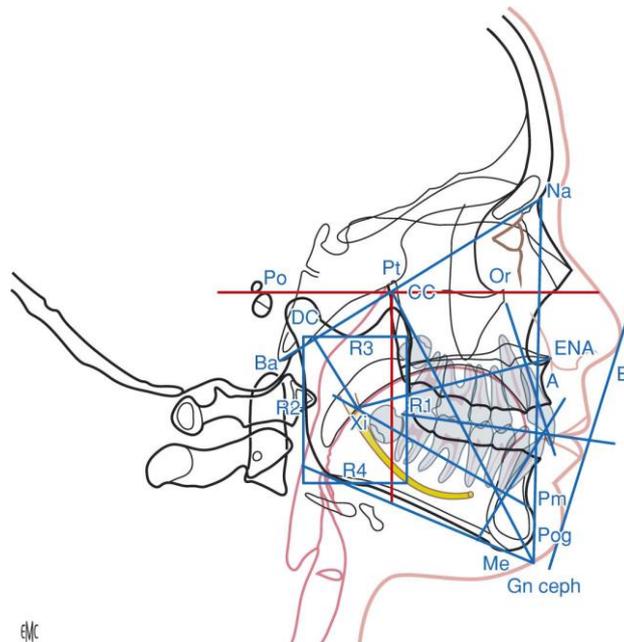
Les lignes et les plans utilisés :

Tableau 4 : Lignes et plans utilisés

Nom	Définition
Ligne Xi-Pn	Axe du corps de la mandibule
Ligne DC-Xi	Axe de la branche montante de la mandibule. La direction des axes Xi-Pm et DC-Xi, l'angle qu'ils forment entre eux ainsi que leurs dimensions schématisent la mandibule
Axe facial	Joignant Pt-Gn. Il coupe la ligne Ba-Na au point CC. Il est très voisin de l'axe Y classique
Plan de Francfort	FH : dans l'analyse de Ricketts, il passe par le porion osseux gauche et les points sous orbitaires (s'ils sont décalés, prendre le point médian)
Plan mandibulaire de Downs	Tangent à l'image de la symphyse et à la région de l'angle mandibulaire. Il ne passe ni par Me ni par Go
Plan PtV	Plan vertical, donc perpendiculaire à FH, tangent au contour postérieur de la fente ptérygo-maxillaire gauche

Source : Loreille, *Céphalométrie et orthodontie*, 1983.

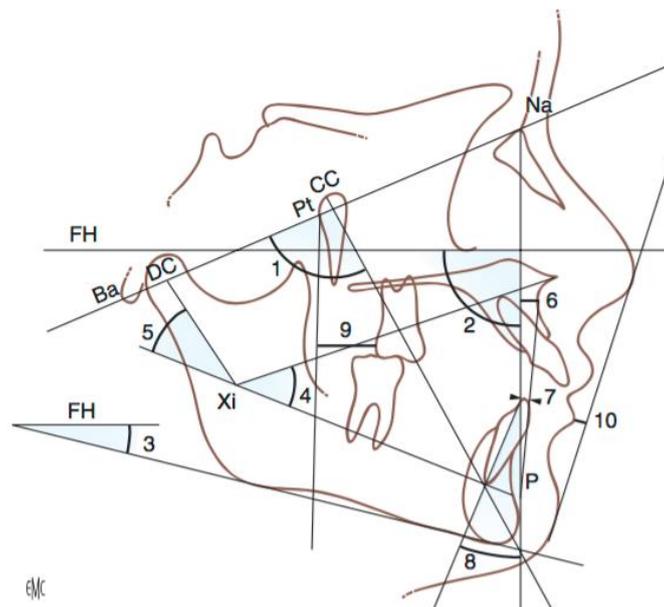
Figure 4 : Points, lignes et plans de l'analyse céphalométrique de Ricketts de profil



Source : Dumitrache et al., « Trois analyses céphalométriques usuelles », 2013.

Dans son analyse simplifiée, Ricketts mesure 10 angles. Les normes ont été établies pour des enfants de 9 ans.^{57 58}

Figure 5 : Les 10 facteurs de l'analyse simplifiée de Ricketts



Source : Lambert et al « Analyse céphalométrique », 2010.

⁵⁷ Muller et al.

⁵⁸ Hazan Maruani, « Incidence du facteur ethnique sur l'analyse céphalométrique : guide clinique en pratique quotidienne ».

Tableau 5 : Valeurs céphalométriques des paramètres mesurées dans nos analyses

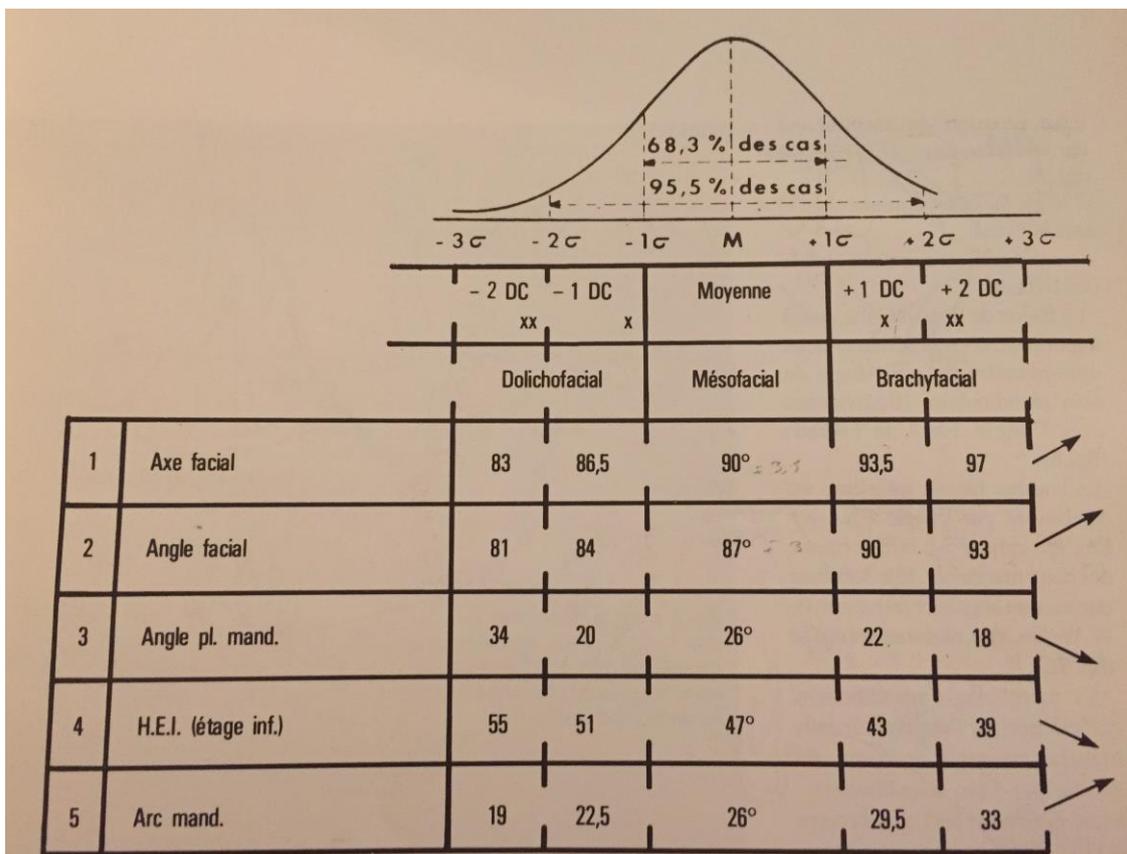
Paramètre mesuré	Information diagnostique recherchée	Norme	Ecart type	Changement avec l'âge
Axe facial (1)	Direction générale de la croissance de la face par rapport à la base du crâne BaNa	90°	+ /- 3,5°	Aucun
Angle facial Na-Pog/Francfort (2)	Position de la mandibule de profil par rapport au plan de Francfort	87°	+/- 3°	Augmentation +1° en 3 ans
Angle mandibulaire FMA (3)	Inclinaison du plan mandibulaire par rapport au plan de Francfort	26°	+/-4°	Diminution : -1° en 3 ans
Hauteur étage inférieur ENA-Xi-Pm (4)	Valeur angulaire de la hauteur de l'étage inférieur de la face	47°	+/-4°	Aucun
Arc mandibulaire DC/XiPm (5)	Inclinaison de l'apophyse condylienne	26°	+/- 3,5°	Augmente : + 0,5° par an
Position du maxillaire				
Convexité A-NaPog (6)	Décalage maxillo-mandibulaire Convexité du profil	2mm	+2	Diminue : -1mm en 3 ans
Position des dents				
Distance i/APog (7)	Position de l'incisive mandibulaire par rapport à la limite antérieure des deux bases maxillaire et mandibulaire	1mm	+ /- 3mm	Aucun
Angle i/APog (8)	Inclinaison de l'incisive mandibulaire par rapport à la limite antérieure des deux bases maxillaire et mandibulaire	22°	+/- 4mm	Aucun
Distance 6/PtV (9)	Position de la molaire supérieure	Age + 3mm	+/- 3mm	Augmente : 1mm par an
Analyse du profil				
Distance lèvres inf-E	Variation de la position de la lèvre par rapport à la ligne esthétique de Ricketts (pointe du nez-pointe du menton)	-2mm	+/-2	Augmente avec l'âge

Source : Hazan, « Incidence du facteur ethnique sur l'analyse céphalométrique : guide clinique en pratique quotidienne », 2017.

5 facteurs sont mesurés pour déterminer le type facial

- **L'axe facial** qui caractérise la direction générale de la croissance.
 - Un petit angle de l'axe facial indique une croissance verticale = vers le bas: type dolichofacial.
 - Un grand angle facial indique une croissance horizontale = vers l'avant : type brachyfacial.
- **L'angle facial** qui donne la position du menton.
- **L'angle du plan mandibulaire** qui correspond à la forme de la mandibule.
- **La valeur angulaire de la hauteur faciale inférieure** qui nous informe sur la divergence du maxillaire et de la mandibule.
- **L'arc mandibulaire** qui caractérise la morphologie mandibulaire.

Figure 6 : Détermination du type facial dans l'analyse de Ricketts



Source : Loreille, *Céphalométrie et orthodontie*, 1983.

3.2.2.2 L'analyse de Mc Namara^{59,60}

Mc Namara publie son analyse en 1984, plus d'une dizaine d'années après celles de Down, Steiner, Tweed et Ricketts. Par rapport à ses prédécesseurs, il a cherché à s'adapter aux altérations importantes que la chirurgie orthognatique apporte aux structures faciales. Elle rend possible le repositionnement tridimensionnel des pièces osseuses entre elles et par rapport à la base du crâne.

Cette analyse est unique car elle utilise la projection du Nasion sur le plan de Francfort pour évaluer la position du maxillaire par rapport à la base du crâne. De cette projection en découle **la ligne de Mc Namara** appelée aussi **Nasion-perpendiculaire**.

Elle comporte un point qui lui est propre :

- **Le condylion** : point le plus postérieur et supérieur de l'image de la tête condylienne. Sur une téléradiographie de profil c'est le point le plus éloigné du gnathion anatomique, son rôle étant de mesurer la longueur maximale condyle-symphyse.

De ce point sont issues deux lignes particulières permettant d'établir **la relation maxillo-mandibulaire** :

- **La ligne condylion-gnathion** qui correspond à la longueur mandibulaire
- **La ligne condylion-point A** qui correspond à la longueur de la face moyenne

Cette analyse nous renseigne également sur :

- **La dimension verticale de la face** en mesurant la distance ENA-Me
- **La position de la mandibule par rapport à la base du crâne** en mesurant la distance pogognion/ligne Nasion-perpendiculaire
- La **position de l'incisive maxillaire** en traçant la verticale passant par le point A et parallèle à la ligne de Mc Namara. On mesure ensuite la distance entre cette ligne et la tangente à la face vestibulaire de l'incisive.
- **La position de l'incisive mandibulaire** dont celle antéro postérieur peut être déterminée comme dans l'analyse de Ricketts par rapport à la ligne A-Po.

⁵⁹ McNamara, « A method of cephalometric evaluation ».

⁶⁰ Hazan Maruani, « Incidence du facteur ethnique sur l'analyse céphalométrique : guide clinique en pratique quotidienne ».

3.3 Description de l'analyse de Proffit⁶¹

L'analyse des visages utilisée pour l'examen exobuccal de nos patients est basée sur celle de William R. Proffit. Par l'observation des tissus mous de la face grâce à des photographies cet auteur décrit un examen facial et dentaire en trois étapes :

- Une analyse « **macro-esthétique** » des proportions de la face dans les trois plans de l'espace.
- Une analyse « **mini-esthétique** » des dents lorsque le sujet est au repos, lorsqu'il sourit et lorsqu'il parle.
- Une analyse « **micro-esthétique** » des proportions des dents, de la forme et du contour gingival ainsi que des embrasures.

Nous avons choisi l'analyse « macro-esthétique » pour l'étude exo-buccale de nos patients.

Les proportions faciales sont examinées sur une photographie de face et une de profil.

L'analyse dans le plan frontal consiste à rechercher une symétrie bilatérale dans les cinquièmes du visage et une proportionnalité des largeurs des yeux, du nez et de la bouche.

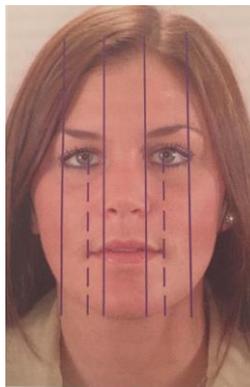
Un visage idéalement proportionné peut être divisé en 5 parties égales : une centrale, deux médianes et deux latérales.

La distance entre les deux yeux doit être égale à la largeur d'un œil.

Le nez et le menton doivent être centrés dans le cinquième central et la largeur du nez doit être approximativement égale à celle du cinquième central.

La distance inter-pupillaire doit être égale à la largeur de la bouche.

Figure 7 : Méthode des cinquièmes



Source : Proffit, Fields, et Sarver, *Contemporary orthodontics*, 2013.

⁶¹ Proffit, Fields, et Sarver, *Contemporary orthodontics*.

Tableau 6 : Mesures faciales anthropométriques chez le jeune adulte

Paramètres	Homme	Femme
Largeur zygomatique (zy-zy)	137 +/-4, 3 mm	130 +/-5,3 mm
Largeur gogniaque (go-go)	97 +/- 5,8 mm	91 +/- 5,9 mm
Distance inter-canthal	33 +/- 2,7 mm	32 +/-2,4 mm
Distance pupille-milieu facial	33 +/- 2 mm	31 +/- 1,8 mm
Largeur de la base du nez	35 +/- 2,6 mm	31 +/- 1,9 mm
Largeur de la bouche	53 +/- 3, 3mm	50 +/- 3,2mm
Hauteur facial (N-gn)	121 +/- 6,8 mm	112 +/- 5,2mm
Hauteur étage inférieur (subnasal-gn)	72 +/- 6 mm	66 +/- 4mm
Hauteur lèvre sup	8,9 +/- 1,5	8,4 +/- 1,3 mm
Hauteur lèvre inf	10,4 +/-1,9 mm	9,7 +/- 1,6mm
Angle naso-labial	99 +/- 8°	99 +/- 8,7°
Angle naso-frontal	131 +/- 8,1°	134 +/- 1,8°

Source : Proffit, Fields, et Sarver, *Contemporary orthodontics*, 2013.

Chez la grande majorité des individus une légère asymétrie est observée et qualifiée de « normale ». Cela peut être apprécié plus facilement en comparant une photographie naturelle du visage d'un patient avec un montage photographique composé de deux côtés droits ou gauches du visage de ce patient. Cette « asymétrie normale » résulte habituellement d'une petite différence de taille entre le côté droit et le gauche. Elle ne doit pas être confondue avec un nez ou un menton déviant d'un côté et pouvant être à l'origine d'une disproportion sévère et d'un problème esthétique.

Figure 8 : Étude de l'asymétrie d'un visage

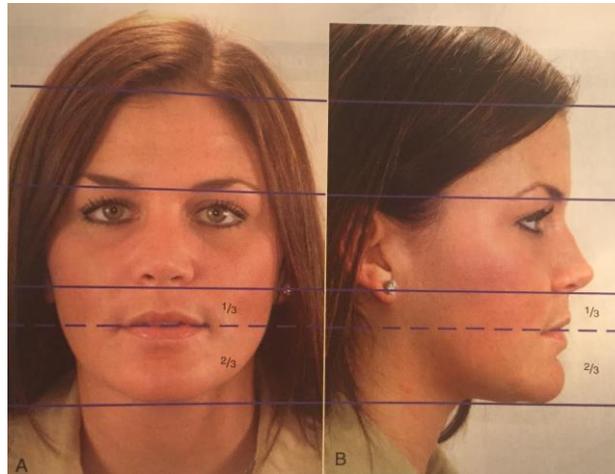


Source : Proffit, Fields, et Sarver, *Contemporary orthodontics*, 2013.

La méthode des tiers permet également d'analyser le visage en vue frontale mais en analysant horizontalement les proportions du visage. Cette méthode divise le visage en trois parties égales :

- L'étage supérieur : depuis la ligne d'implantation des cheveux jusqu'à la ligne bi-ophryaque
- L'étage moyen : de la ligne bi-ophryaque à la base du nez (point sous-nasal)
- L'étage inférieur : de la base du nez au point menton

Figure 9 : Méthode des tiers



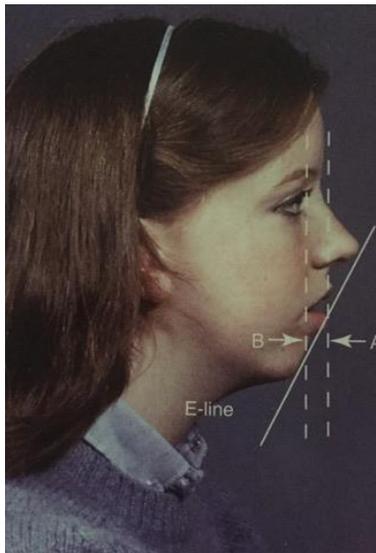
Source : Proffit, Fields, et Sarver, *Contemporary orthodontics*, 2013.

La proéminence labiale est évaluée grâce au tracé de la ligne esthétique de Ricketts appelée ligne E. Cette ligne tracée sur une photographie de profil, passe par la pointe du nez et le point pogonion. Dans une situation normale elle se situe à 4 mm en avant de la lèvre supérieure et 2mm en avant de la lèvre inférieure.

Lorsque les lèvres sont rétrusives par rapport à la première position le profil est dit concave.

Lorsque les lèvres sont proches voire affleurent la ligne E, le profil est convexe.

Figure 10 : Ligne esthétique E de Ricketts



Source : Proffit, Fields, et Sarver, *Contemporary orthodontics*, 2013.

3.4 Matériel et méthode

3.4.1 Population étudiée

Notre étude observationnelle rétrospective porte sur seize patients atteints de iPPSD2, mutations inactivatrices du gène GNAS, reçus dans le centre français de référence des maladies rares du métabolisme du phosphore et du calcium de deux hôpitaux parisiens : Bretonneau et/ou le Kremlin Bicêtre. D'après la loi Jardé, les parents ont été informés oralement de l'étude, de la collecte des données et de l'obtention de leur consentement (et du consentement de l'enfant âgé de moins de 18 ans). Les patients ont le droit de se retirer à tout moment de l'étude. L'autorisation de la Commission nationale de l'Information et des Libertés (CNIL) a été obtenue.

Les données de l'étude ont été recueillies par le Dr Le Norcy, le Professeur Chaussain et moi-même entre novembre 2016 et novembre 2018 à partir des dossiers médicaux des patients (du Kremlin-Bicêtre et du service d'odontologie de l'hôpital Bretonneau).

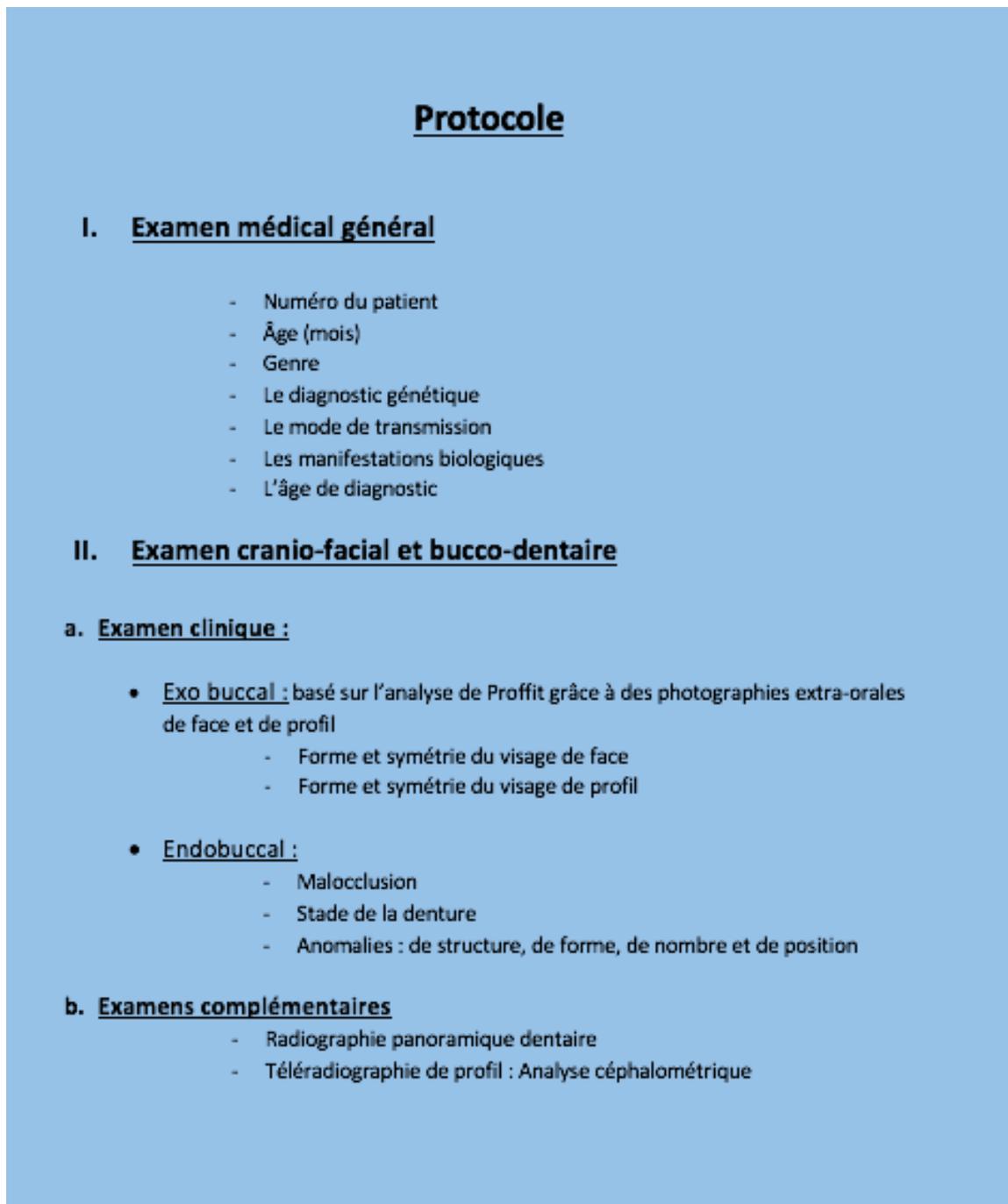
Les critères de non inclusion sont les suivants :

- Patient ayant moins de 4 ans ou plus de 21 ans
- Patient ayant des antécédents de traitement orthodontique

Grâce à ces données, nous cherchons à estimer la fréquence et les spécificités des anomalies dentaires et cranio-faciales.

3.4.2 Protocole

Figure 11 : Protocole de notre étude de cas



Protocole

I. Examen médical général

- Numéro du patient
- Âge (mois)
- Genre
- Le diagnostic génétique
- Le mode de transmission
- Les manifestations biologiques
- L'âge de diagnostic

II. Examen crano-facial et bucco-dentaire

a. Examen clinique :

- **Exo buccal :** basé sur l'analyse de Proffit grâce à des photographies extra-orales de face et de profil
 - Forme et symétrie du visage de face
 - Forme et symétrie du visage de profil
- **Endobuccal :**
 - Malocclusion
 - Stade de la denture
 - Anomalies : de structure, de forme, de nombre et de position

b. Examens complémentaires

- Radiographie panoramique dentaire
- Téléradiographie de profil : Analyse céphalométrique

Source : Auteur, 2019.

Le protocole appliqué et adapté à chaque patient (selon les données cliniques disponibles), ainsi que des photographies exo-, endo-buccales et des radiographies lorsqu'elles étaient consignées dans le dossier sont présentes en annexe.

3.4.3 Eléments cliniques et radiologiques recueillis

En vue de regrouper les données de chaque patient nous avons choisi de les séparer en plusieurs catégories :

- **Les caractéristiques médicales** : recueillies dans les dossiers médicaux des patients.
- **Le phénotype dentaire** : détaillé grâce à un examen clinique approfondi, en s'appuyant sur des photographies intra orales et des radiographies panoramiques lorsque nous avons pu nous les procurer, datant de moins d'un an afin de déterminer s'il existe des retards d'éruption, des agénésies ou des inclusions, mais aussi des anomalies au niveau de la morphologie des dents, de leurs racines et de la pulpe.
- **L'âge dentaire** : selon le stade de Nolla (cf figure annexe)
- **Les analyses des visages** : réalisées grâce aux photographies exo-buccales. L'étude des photographies des visages est réalisée selon l'analyse de Proffit. Nous utiliserons des rapports afin de comparer les différents patients car les photographies ne sont pas standardisées.
- **Les analyses céphalométriques** : sur des téléradiographies de profil avec les analyses de Ricketts et Mc Namara.

Les radiographies ont été réalisées à l'hôpital Bretonneau excepté pour les patients qui en avaient une datant de moins d'1 an.

Figure 12 : Stade de Nolla

Tableau 1 - Stade de Nolla	
Stade 0	Absence de la crypte
Stade 1	Présence de la crypte
Stade 2	Calcification initiale
Stade 3	Un tiers de la couronne est minéralisé
Stade 4	Deux tiers de la couronne sont minéralisés
Stade 5	La couronne est minéralisée
Stade 6	Début d'édification radiculaire
Stade 7	Un tiers de la racine est minéralisé
Stade 8	Deux tiers de la racine sont minéralisés. La dent fait son éruption
Stade 9	La racine est édiflée, apex non fermé
Stade 10	L'extrémité apicale de la racine est achevée, la jonction cémento-dentinaire est en place

Nolla C.M. Development of the permanent teeth. *J. Dent. Child.*, 1960, 27 - 254-266.

Source : Nolla, « Development of permanent teeth », 1960.

3.4.3.1 Caractéristiques médicales

Tableau 7 : Caractéristiques médicales chez les 16 patients de l'étude

Patients	Age lors de l'examen clinique (années)	Genre	Diagnostic génétique	Mode de transmission	Manifestations biologiques	Age de diagnostic (années)
1	8,5	M	Mutation de GNAS, exon 2	De novo	Résistance à la PTH	1,6
2	7,1	F	Mutation de GNAS, exon 11 : Gsα non fonctionnelle	De novo	Résistance à la PTH	1,8
3	9,0	M	Mutation de GNAS, exon 6	De novo	Résistance à la PTH et à la TSH	0,4
4	14,5	M	Mutation de GNAS, exon 1 : diminution de 52% de l'activité de Gsα	De novo	Résistance à la PTH et à la TSH	1,0
5	6	M	Mutation de GNAS, exon 7	Familial Mère PPHP	Résistance à la PTH et à la TSH	0,9
6	18,3	M	Mutation de GNAS, intron 5	De novo	Résistance à la PTH et à la TSH	10,0
7	4,7	F	Mutation de GNAS, exon 7	De novo	Résistance à la PTH et à la TSH	2,0
8	16,8	M	Mutation de GNAS, intron 5 : diminution de 35% de l'activité de Gsα	De novo	Résistance à la PTH, TSH, gonadotrophine, et calcitonine	2,8
9	8,8	M	Mutation de GNAS, exon 7 : Gsα inactive	Familial Mère PHP1A	Résistance à la PTH, TSH, gonadotrophine, et calcitonine	0,0
10	8,3	F	Mutation de GNAS, exon 13 variant	Familial Mère PHP1A	Résistance à la PTH (naissance), TSH (11mois), calcitonine et adrénaline	0,0
11	11,8	F	Mutation de GNAS, exon 1	Familial Mère PPHP	Résistance tissulaire à la PTH	7,0
12	7,3	F	Délétion exon 3,4,5	Familial Mère PHP1A	Résistance à la PTH et TSH	0,2
13	20,3	F	Mutation de GNAS, exon 7	De novo	Résistance à la PTH, thyrotrope, gonadotrope	1,5
14	9,3	F	Mutation de GNAS, exon 7	Familial Mère PPHP	Résistance à la PTH et TSH	4,0
15	14,6	M	Mutation de GNAS exon 5	Familial Mère PPHP	Résistance à la PTH et hypothyroïdisme	4,0
16	7,4	F	Mutation de GNAS exon 1	De novo	Résistance à la PTH, TSH et hypothyroïdisme congénital	1,0

Source : Auteur, 2019.

3.4.3.2 Phénotype dentaire

Tableau 8 : Phénotype dentaire de 15 patients de l'étude

Patients	Panoramique Oui/non	Malocclusion	Stade Dentition	Anomalies			
				De structure	De forme	De nombre	De position
1	Non	Supra	DM	Hypoplasie amélaire DT et DP	Taurodontisme	Non	Non
2	Non	Normal	DT	Non	-	-	Non
3	Non	Exclusion 16, supra	DM	Non	Non	Non	NE Inclusion Infraclusion 55/85,64- 65/74-75
4	Non	Endognathie max	Dad	Non	-	-	NE Inclusion Pas d' Infraclusion
5	Non	Normal	DM	Opacités amélaire	-	-	Infraclusion
6	Oui	Normal	DA	Hypoplasie amélaire légère	Microdontie inc >	Agénésie des 8 <	Inclusion des 8> Pas d' Infraclusion
7	Non	Bout à bout incisif	DM	Non	-	-	Infraclusion
8	Oui	Occlusion inversée antérieure et béances latérales	DM	Opacités amélaire	Non	Agénésie des 2,4,5,8	Inclusion des 3 Infraclusion des 4 et des 5
9	Oui	Bout à bout incisif	DM	Non	Non	Agénésie des 4 et 5	Inclusion 33 Infraclusion des 4 et des 5
10	Oui	Normal	DM	Hypoplasie amélaire	Taurodontisme	Agénésie des 5	Pas d'inclusion Infraclusion des 4
11	Oui	Bout à bout incisif	Dad	Hypoplasie amélaire	Microdontie 12,22	Agénésie 35,45	Inclusion 13 et 23 Infraclusion 34 et 75
12	Oui	Bout à bout incisif	DM	Hypoplasie amélaire	Taurodontisme	Non	Inclusion 14 Infraclusion totale des 4 et 5
13	Oui	Classe III	DA	Hypoplasie amélaire	Racines courbes 33 et 43	Agénésie des 2,3,4,5,7,8 au maxillaire et des 4,5,7,8 à la mandibule	Pas d'inclusion Infraclusion des 4 et 5
14	Oui	Bout à bout incisif et béances latérales	Dad	Hypoplasie amélaire Et opacités amélaire	Racines courtes 16 et 26	Non	Pas d'inclusion Infraclusion des 2, 3, 4 et 5
16	Oui	Bout à bout incisif		Non	Non	Agénésie 45,25	Inclusion de la 13 Infraclusion totale des 4 et 5

Source : Auteur, 2019.

3.4.3.3 Stade de Nolla et âge dentaire

Tableau 9 : Stade Nolla et âge dentaire de 10 patients de l'étude

Patients	Incisive centrale	Incisive latérale	Canine	1 ^{ère} prémolaire	2 ^{ème} prémolaire	1 ^{ère} molaire	2 ^{ème} molaire	3 ^{ème} molaire	Age dentaire
3	10	10	8	7	7	9	7	1	8,5 à 9
6	10	10	10	10	10	10	10	8	17
8	10	0	8	0	0	10	9	0	13
9	9	8	6	0	0	9	5	0	7,5
10	9	8	7	6	0	9	6	0	7
11	10	9	8	8	0	9	8	3	9,5
12	9	9	7	7	7	9	4	0	6,5
13	10	10	10	0	0	10	0	0	7
14	10	10	8	7	7	10	6	0	8
16	8	8	7	6	4	8	4	0	6,5

Source : Auteur, 2019.

3.4.3.4 Analyses de visages

Tableau 10 : Analyse des visages de 13 patients de l'étude

DE FACE	Patients												
Paramètre mesuré	1	2	3	4	6	8	9	10	11	12	13	14	16
Hauteur étage supérieur	2,07	2,03	2,43	2,37	1,89	2,72	2,04	2,67	2,96	3,49	2,29	2,4	3,17
Hauteur étage moyen	2,21	1,7	2,25	1,89	1,99	2,69	1,99	2,16	3,13	2,14	1,95	2,44	2,5
Hauteur étage inférieur	2,18	2,5	2,34	2,42	2,6	3,11	2,65	2,47	3,02	2,78	2,66	2,4	3,5
Hauteur faciale	3,9	4,02	4,11	4,21	4,33	5,52	4,37	4,38	5,49	4,62	4,49	4,87	6,03
Largeur zygomatique	4	4,76	5,06	4,88	4,54	5,84	4,97	5,07	6,16	5,77	5,48	4,82	6,29
Largeur goniale	3,5	4,19	4,91	3,99	4,33	5,74	4,96	4,88	5,92	5,32	5,32	4,64	5,73
Largeur bouche	1,58	1,74	2,24	2,06	1,99	2,31	1,74	2,09	2,58	1,94	2,07	2,07	2,38
Largeur base du nez	1,07	0,91	1,11	1,04	1,08	1,07	0,7	0,86		1,15	0,82	1,01	1,16
Distance intercantale	1,29	1,08	1,35	1,21	1,21	1,8	1,31	1,44	1,81	1,761	1,47	1,56	1,92
PSM-pupille	1,09	0,95	1,25	1,24	1,1	1,44	1,33	1,26	1,39	1,47	1,25	1,4	1,69
Hauteur lèvre supérieure	0,17	0,29	0,17	0,17	0,1	0,17	0,12	0,17	0,12	NI	0,12	0,19	0,15
Hauteur lèvre inférieure	0,27	0,24	0,34	0,34	0,2	0,31	0,23	0,31	0,25	NI	0,28	0,31	0,36
Règle des 1/5	D intercantant >	ok	D intercantant >	ok	D intercantant >								

DE PROFIL	Patients													
Paramètre mesuré	1	2	3	4	6	8	9	10	11	12	13	14	16	
ANL	108	124	98	108	112	118	133	116	131	110	11	108	90	
ANF	137	148	130	136	143	136	131	138	146	148	136	141	106	
Lèvre par rapport à la ligne E de Ricketts	bipro	Biretro	bipro	biretro	biretro	Retro >	biretro	normo	biretro	biretro	biretro	biretro	bipro	
Profil	cis	cis	trans	cis	trans	trans	ortho	cis	ortho	trans	trans	ortho	ortho	
Longueur arrête du nez	1,33	9,91	1,07	1,34	1,45	1,73	1,36	1,13	1,63	1	1,18	0,98	0,68	
Longueur seuil du nez	0,7	0,62	0,66	0,77	0,65	0,93133	0,68	0,76	0,8	0,72	0,73	0,64	0,57	

Patient	HM/HI	Rapport HEI/HF	Rapport LZ/LG	base nez / LZ	rap lab	ANL	ANF	nez
Norme(H/F)	1	0,595041322	1,412371134	0,255474453	0,855769231	99(8,0)/99(8,7)	131(8,1)/134(1,8)	
1	1,013761468	0,558974359	1,142857143	0,2675	0,62962963		108	137
2	0,68	0,621890547	1,136038186	0,191176471	1,208333333		124	148
3	0,961538462	0,569343066	1,030549898	0,219367589	0,5		96	130
4	0,780991736	0,574821853	1,223057644	0,213114754	0,5		108	136
6	0,765384615	0,600461894	1,048498845	0,237885463	0,5		112	143
8	0,864951768	0,563405797	1,017421603	0,183219178	0,320754717		118	136
9	0,750943396	0,606407323	1,002016129	0,14084507	0,52173913		133	131
10	0,874493927	0,563926941	1,038934426	0,169625247	0,548387097		116	138
11	1,036423841	0,550091075	1,040540541	0,170454545	0,48		131	146
12	0,769784173	0,601731602	1,084586466	0,199306759			110	148
13	0,733082707	0,592427617	1,030075188	0,149635036	0,428571429		118	136
14	1,016666667	0,492813142	1,038793103	0,209543568	0,612903226		108	141
16	0,714285714	0,580431177	1,097731239	0,184419714	0,416666667		90	106
Moyenne	0,843254498	0,575132799	1,071623109	0,195084107	0,555582102		113,2307692	136,6153846
Ecart type	0,126220367	0,032662474	0,063146049	0,035059178	0,221893485		12,26888915	10,88989181
%	84,3254498	96,65426211	75,87404492	76,36149342	64,92195353		114,3745144	103,4965035
	15,6745502	3,34573789	24,12595508	23,63850658	35,07804647		-14,37451437	-3,496503497

Source : Auteur, 2019.

3.4.3.5 Analyses céphalométriques

Tableau 11 : Analyse céphalométriques de 5 patients de l'étude : paramètres mesurés selon Ricketts, Mc Namara et valeurs additionnelles

Analyse de Ricketts	Patients						
Paramètre mesuré	NORME	VARIANCE	8	11	12	13	15
Axe facial	90	3	83	86	93	96	89
Plan facial (Na-Pog/Francfort)	87	3,5	85	84	94	91	90
Arc mandibulaire (DC/XiPm)	26	4	15	40	35	31	39
Plan mandibulaire de Down	29,5	5	37	22	24	19	20
Hauteur étage inférieur (ENA-XiPm)	49	4	55	41	37	40	49
Hauteur faciale totale	60	3	71	54	50	46	49
Convexité (A-NaPog)	2	2	-1	1,5	-0,5	-5	-3
Distance I/APog	1,5	2,5	4	2	4	5	7,5
Distance 6/PtV	12	5	9,5	11	6,5	10,5	12

Paramètre mesuré	Patients						
	NORME	VARIANCE	8	11	12	13	15
Longueur crânienne antérieure (S-Na)	55	2,5	51	52,5	39,5	46,5	48
Po-PtV	-39	2	-37,5	-33	-35,5	-31,5	-43,5
Hauteur faciale antérieure	53	3	57	60	53	50	49
Hauteur faciale postérieure	55	3	50	54	42,5	45	62,5
Longueur corpus = diagonale mandibulaire	65	3	66,5	56	57	54,5	68
Rapports molaires – Classe d'Angle	-3	2	-4	-2	-9,5	-8	-0,5

Analyse de Mc Namara	Patients						
Paramètre mesuré	NORME	VARIANCE	8	11	12	13	15
PtA/Mc Namara	0	2	-5	-4	2,5	-4,5	-2,5
Pog/Mc Namara	6	2	9,5	9	-6	-1,5	-1
Condylion-PTA	87,5	3	77	70,5	65	66	84
Condylion-Gnathion	107,5	3,5	104,5	91,5	87,5	89	116
ENA-Me	61	3,5	64,5	52,5	49	48,5	72,5

Source : Auteur, 2019.

3.4.4 Analyse statistique

Les comparaisons entre les différents patients sont réalisées en faisant des moyennes arrondies à l'unité et des pourcentages arrondis au dixième. Les analyses ont été réalisées conjointement avec ma directrice de thèse le docteur Le Norcy.

3.5 Résultats

3.5.1 Patients et caractéristiques médicales

La moyenne d'âge des patients est de 10,8 ans. Le patient le plus jeune est âgé de 4,7 ans et le plus vieux de 20,3 ans. Il y a autant de garçons que de filles. Tous les patients présentent une résistance hormonale : 19% ont une résistance hormonale exclusivement à la PTH, 44% ont une résistance à la fois à la PTH et à la TSH et 38% ont des résistances multi-hormonales. Au niveau geniture, des mutations dans les exons 1 à 13 du gène GNAS sont retrouvées avec une prédominance pour l'exon 7 44% et l'exon 1 (19%). Le mode de transmission est majoritairement de novo 56%. L'autre mode de transmission est familial maternel. Dans 19% des cas la mère est atteinte de PHP1A, et dans 25% de PPHP.

3.5.2 Examen clinique

3.5.2.1 Exobuccal

L'analyse des visages selon Proffit et en s'appuyant sur des rapports révèle :

- Une diminution du rapport largeur zygomatique sur largeur goniale.
- Une diminution du rapport hauteur faciale moyenne sur hauteur faciale inférieure sans variation de la hauteur faciale inférieure ce qui implique qu'il s'agit d'une **réduction de la hauteur faciale moyenne**
- Une diminution de rapport largeur base du nez sur largeur zygomatique
- Une diminution du rapport hauteur lèvre supérieure sur hauteur lèvre inférieure
- Une augmentation de l'angle naso-labial et de l'angle naso-frontal
- Un profil majoritairement concave

3.5.2.1 Endobuccal : phénotype dentaire

Le pourcentage est établi par rapport aux 15 patients même si pour certains d'entre eux les informations recueillies ne permettent pas d'évaluer toutes les catégories répertoriées dans l'examen intraoral.

Cet examen révèle que 60% des patients présentent des **anomalies de structure dentaire** : les **hypoplasies amélaire**s chez 78% d'entre eux et les **opacités de l'émail** chez 34%.

14% patients ont des **microdonties** généralisées ou des dents **riziformes**. La plupart des patients ont des **anomalies d'éruption** : 74% présentent une infraclusion latérale prédominante affectant les premières et secondes molaires. 78% d'entre eux ont des infraclusions sévères.

Concernant les malocclusions 27% des patients ont une occlusion normale pour leur âge, 40% présentent un recouvrement incisif en bout à bout ou une infraclusion incisive. 14% ont une supraclusion. Un patient a une exclusion d'une molaire permanente et un autre, une occlusion molaire inversée bilatérale. Aucun des patients ne présente de fente alvéolaire ou alvéolo-palatine.

Au total, nous avons observé au moins une anomalie dentaire chez 93% des patients. Un seul n'en présente aucune.

3.5.3 Examen radiologique

14% des patients ont des **microdonties**, 20% on un **taurodontisme** et 14% on des **racines courbes et courtes**

Les agénésies dentaires sont retrouvées chez 47% des patients avec une prédominance pour les 4 et les 5. Plus de 3 dents sont absentes chez 34% d'entre eux. Les **inclusions dentaires** (canines ou première molaire permanente) sont retrouvées chez 40% des patients.

Les analyses céphalométriques ont été réalisées chez 5 patients pour motif orthodontique (âge moyen 14,2 ans. La comparaison des mesures aux normes correspondant à l'âge des patients a révélé de façon statistiquement significative une altération de la base crânienne et des structures maxillaires avec une **rétrognathie maxillaire** (Convexité, Na/Pog), une **diminution de la longueur crânienne antérieure** et de la **longueur de la face moyenne**. Les analyses des composantes mandibulaires ont révélé une diminution de la longueur axiale de la mandibule (Ligne Xi-Pn et ligne DC-Xi) ainsi qu'une augmentation de l'angle gonial (Arc mandibulaire). La position sagittale de la mandibule (angle facial-Na-Pog/Francfort) et la divergence verticale faciale (axe facial et plan mandibulaire) sont hétérogènes bien qu'une tendance à la position de la mandibule vers l'avant ait été observée (distance Po/ ligne Nasion

perpendiculaire). Les valeurs des composantes dentaires (Inclinaison des incisives inférieures -Distance et Angle i/APog- et position sagittale de la molaire supérieure -Distance 6/PtV-) ne diffèrent pas significativement des valeurs de référence bien que l'on ait pu noter une **vestibuloversion des incisives mandibulaires**.

3.6 Discussion

La pseudohypoparathyroïdie est caractérisée par une résistance à la PTH. Celle-ci est induite par des désordres au niveau du récepteur PTH/PTHrP. La sous unité α du récepteur PTHR1 joue un rôle prépondérant dans la transmission des signaux extra-cellulaires.

En 2016, Lei R et al⁶², en étudiant les souris KO pour $Gs\alpha$ spécifiques des cellules des crêtes neurales montrent des défauts au niveau du développement du squelette cranio facial, une ossification prématurée des maxillaires, du septum nasal et de l'os hyoïde suggérant que $Gs\alpha$ est nécessaire au développement du massif cranio-facial à partir des cellules des crêtes neurales. La croissance de la base du crâne et des maxillaires est d'origine enchondrale.

Ces résultats concordent avec les caractéristiques craniofaciales retrouvées chez les patients de notre étude. L'hypodéveloppement de la région maxillaire et de la base crânienne antérieure observés chez les sujets de notre étude pourraient résulter de la diminution ou de la perte de fonction de $Gs\alpha$.

Ces phénotypes cranio-faciaux ont été observés également dans les études de Tager⁶³ et Wémeau⁶⁴. On observe une similitude concernant la diminution de la hauteur faciale ainsi qu'un prognathisme facial avec un rétrognathisme maxillaire.

Les travaux de Liu et al en 1998⁶⁵, suggèrent suite à l'étude de coupe histologique de germe dentaire de rat, que le PTHrP est impliqué dans le développement dentaire. Cette hypothèse est confirmée en 2007 par Yao et al⁶⁶ à travers l'étude de souris KO pour le PTHrP. Ces auteurs évoquent la possibilité que le PTHrP joue un rôle dans la croissance osseuse et dans l'éruption dentaire en empêchant la formation de tissu osseux au niveau des germes dentaires.

Ceci pourrait expliquer le fait que nous retrouvons des inclusions dentaires chez les patients iPPSD2.

⁶² Lei et al., « G-protein α -subunit $gs\alpha$ is required for craniofacial morphogenesis ».

⁶³ Tager, « Etude cranio-faciale dans la pseudohypoparathyroïdie à l'aide d'analyses céphalométriques ».

⁶⁴ Wémeau, « Anomalies cranio-faciales et bucco-dentaire dans la pseudohypoparathyroïdie : à propos de 8 cas. »

⁶⁵ Liu et al., « Developmental role of PTHrP in murine molars ».

⁶⁶ Yao, Pan, et Wise, « Chronological gene expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in the stellate reticulum of the rat: implications for tooth eruption ».

La formation de l'émail dentaire débutant in utéro pour les dents temporaires et à la naissance pour les dents permanentes est dépendante du taux de calcium et de phosphore disponible pour induire la minéralisation. Une résistance à la PTH (hormone hypercalémiant) perturbe cet équilibre et expliquerait les hypoplasies fréquemment retrouvées dans notre étude.

Les autres caractéristiques dentaires, agénésies, anomalies de structure et de forme sont celles énoncées auparavant par Reis et al en 2016⁶⁷. Les anomalies de structure dentaire sont plus fréquemment retrouvées chez les patients de notre étude.

Il semblerait donc qu'il existe une corrélation entre le génotype et le phénotype cranio-facial et dentaire chez les patients atteints de iPPSD2. La nouvelle classification regroupant tous les désordres de la signalisation du récepteur PTH/PTHrp devrait permettre de mieux identifier ces liens grâce à de nouvelles études.

Pour conclure, il est nécessaire dans notre profession de tenir compte des manifestations de la pseudohypoparathyroïdie et de connaître la maladie afin d'assurer une prise en charge optimale du patient.

⁶⁷ Reis et al., « Failure of tooth eruption and brachydactyly in pseudohypoparathyroidism are not related to plasma parathyroid hormone-related protein levels ».

Conclusion

Les patients atteints de pseudohypoparathyroïdie et de désordres associés sont touchés par de nombreuses manifestations cliniques s'expliquant par une altération du métabolisme phosphocalcique mais aussi dues aux troubles hormonaux associés.

Notre étude nous a permis de mettre en évidence que les patients atteints de iPPSD2 présentaient un phénotype dentaire et cranio-facial spécifique. Il est nécessaire en tant que chirurgien-dentiste de tenir compte de ces caractéristiques lors de notre examen afin de pouvoir prodiguer les soins adéquats sur le plan dentaire et orthodontique. Par ailleurs, la connaissance de la maladie par le praticien pourrait l'alerter lorsqu'il serait confronté à de telles caractéristiques dentaires et cranio-faciales et ainsi orienter le patient vers un professionnel de santé habilité à prendre en charge la maladie sur le plan de la santé générale.

Les anomalies complexes du gène GNAS rendent le diagnostic moléculaire difficile et la corrélation du génotype avec le phénotype, compliquée, c'est pourquoi l'étude pluridisciplinaire de cette pathologie est primordiale. D'autres études de cas doivent être menées afin de percer les secrets de ces anomalies génétiques et leurs répercussions sur le phénotype.

Bibliographie

- Albright, F., C.H Burnette, P.H Smith, et W Person. « Pseudohypoparathyroidism : an example of "Seabright-Bantam syndrome". » *Endocrinology*, n° 30 (1942) : 922-32.
- Boileau, M. J. *Orthodontie de l'enfant et du jeune adulte. Tome 1, Principes et moyens thérapeutiques*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011.
- Chase, L. R., G. L. Melson, et G. D. Aurbach. « Pseudohypoparathyroidism : defective excretion of 3',5' : AMP in response to parathyroid hormone ». *The journal of clinical investigation* 48, n° 10 (1969) : 1832-44. <https://doi.org/10.1172/JCI106149>.
- Croft, L. K., C. J. Witkop, et J. E. Glas. « Pseudohypoparathyroidism ». *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 20, n° 6 (1965) : 758-70.
- Davies, S. J., et H. E. Hughes. « Imprinting in albright's hereditary osteodystrophy ». *Journal of medical genetics* 30, n° 2 (1993) : 101-3.
- Decker, E., A. Stellzig-Eisenhauer, B. S. Fiebig, C. Rau, W. Kress, K. Saar, F. Rüschenhoff, et al. « PTHR1 loss-of-function mutations in familial, nonsyndromic primary failure of tooth eruption ». *American journal of human genetics* 83, n° 6 (2008) : 781-86. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.11.006>.
- Dumitrache, M., K Gabison, A. Atrtchine, et C. Chabre. « Trois analyses céphalométriques usuelles ». In *EMC. Médecine buccale*. 28-812-C-10. Paris : Elsevier Masson, 2013. https://www-em-premium-com.frodon.univ-paris5.fr/showarticlefile/1098267/28-56764_plus.pdf.
- Garabédian, M., A. Linglart, et E. Mallet. « Physiologie du métabolisme phosphocalcique et osseux et besoins en calcium, phosphore et vitamine D chez l'enfant. » In *Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant*, 2e ed., 1-13. Paris : Médecine-Sciences publications-Lavoisier, 2011.
- Hayward, B. E., et D. T. Bonthron. « An imprinted antisense transcript at the human gnas1 locus ». *Human molecular genetics* 9, n° 5 (2000) : 835-41.
- Hazan Maruani, L. « Incidence du facteur ethnique sur l'analyse céphalométrique : guide clinique en pratique quotidienne ». Thèse d'exercice, Paris Descartes, 2017. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01475556/document>.
- Jensen, S. B., F. Illum, et E. Dupont. « Nature and frequency of dental changes in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism ». *Scandinavian journal of dental research* 89, n° 1 (1981) : 26-37.
- Kottler, M L., et M. Gérard. « Hétéoplastie progressive osseuse ». In *Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant*, 207-10. Montrouge : Doin, 2015.
- Lagarde, A., L. M. Kerebel, et B. Kerebel. « Structural and ultrastructural study of the teeth in a

- suspected case of pseudohypoparathyroidism ». *Journal de biologie buccale* 17, n° 2 (1989) : 109-14.
- Lei, R., K. Zhang, Y. Wei, M. Chen, L. S. Weinstein, Y. Hong, M. Zhu, H. Li, et H. Li. « G-protein α -subunit $gs\alpha$ is required for craniofacial morphogenesis ». *PLoS One* 11, n° 2 (2016). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147535>.
- Levine, M. A., T. G. Ahn, S. F. Klupt, K. D. Kaufman, P. M. Smallwood, H. R. Bourne, K. A. Sullivan, et C. Van Dop. « Genetic deficiency of the alpha subunit of the guanine nucleotide-binding protein Gs as the molecular basis for Albright hereditary osteodystrophy ». *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America* 85, n° 2 (1988) : 617-21.
- Levine, M. A., R. W. Downs, A. M. Moses, N. A. Breslau, S. J. Marx, R. D. Lasker, R. E. Rizzoli, et al. « Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein ». *The american journal of medicine* 74, n° 4 (1983) : 545-56.
- Linglart, A. « Pathologie des protéines G ». *Médecine thérapeutique/Endocrinologie* 1, n° 3 (2000) : 295-300.
- Linglart, A., et A. Rothenbuhler. « Pseudo-hypoparathyroïdie ». In *Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant*, 144-46. Montrouge : Doin, 2015.
- Liu, J. G., M. J. Tabata, K. Yamashita, T. Matsumura, M. Iwamoto, et K. Kurisu. « Developmental role of PTHrP in murine molars ». *European journal of oral sciences* 106 Suppl 1 (1998) : 143-46.
- Liu, J., D. Litman, M. J. Rosenberg, S. Yu, L. G. Biesecker, et L. S. Weinstein. « A *gnas1* imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type 1b ». *The journal of clinical investigation* 106, n° 9 (2000) : 1167-74. <https://doi.org/10.1172/JCI10431>.
- Mackler, H., J. R. Fouts, et J. W. Birsner. « Familial pseudohypoparathyroidism ; a report of two cases ». *California medicine* 77, n° 5 (1952) : 332-34.
- Mantovani, G., M. Bastepe, D. Monk, L. de Sanctis, S. Thiele, A. Usardi, S. F. Ahmed, et al. « Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders : first international consensus statement ». *Nature reviews endocrinology* 14, n° 8 (2018) : 476-500. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0042-0>.
- Mantovani, G., A. G. Lania, et A. Spada. « *Gnas* imprinting and pituitary tumors ». *Molecular and cellular endocrinology* 326, n° 1 (2010) : 15-18. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.009>.
- Mantovani, Giovanna, et Anna Spada. « Mutations in the Gs alpha gene causing hormone resistance ». *Best practice & research. clinical endocrinology & metabolism* 20, n° 4 (2006) : 501-13. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.09.001>.
- McNamara, J. A. « A method of cephalometric evaluation ». *American journal of orthodontics* 86, n° 6 (1984) : 449-69.

- Morin, D., et M. Caillez. « Physiologie : calcium et phosphate ». In *Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant*, 3-5. Montrouge : Doin, 2015.
- Muller, L., P. Caillard, J. Delaire, et J.P. Loreille. *Céphalométrie et orthodontie*. Paris: S.N.P.M.D., 1983.
- Okano, K., T. Fujita, H. Orimo, et M. Yoshikawa. « A case of pseudohypoparathyroidism with increased bone turnover and demineralization ». *Endocrinologia Japonica* 16, n° 4 (1969) : 423-31.
- Patten, J. L., D. R. Johns, D. Valle, C. Eil, P. A. Gruppuso, G. Steele, P. M. Smallwood, et M. A. Levine. « Mutation in the gene encoding the stimulatory g protein of adenylate cyclase in albright's hereditary osteodystrophy ». *New england journal of medicine* 322, n° 20 (1990) : 1412-19. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005173222002>.
- Pignolo, R.J., G. Ramaswamy, J.T. Fong, E.M. Shore, et F.S. Kaplan. « Progressive osseous heteroplasia: diagnosis, treatment, and prognosis ». *The application of clinical genetics*, 2015. <https://doi.org/10.2147/TACG.S51064>.
- Proffit, W. R., H. W. J. Fields, et D. M. Sarver. *Contemporary orthodontics*. 5th ed. St Louis : Mosby Elsevier, 2013.
- Reis, M. T. A., D. T. Matias, M. E. J. Faria, et R. M. Martin. « Failure of tooth eruption and brachydactyly in pseudohypoparathyroidism are not related to plasma parathyroid hormone-related protein levels ». *Bone* 85 (2016) : 138-41. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.02.002>.
- Richard, N., G. Abéguilé, N. Coudray, et M. -L. Kottler. « Épigenétique et pseudohypoparathyroïdies ». *Pathologie biologie, Génétique*, 58, n° 5 (2010) : 367-71. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2009.09.007>.
- Ritchie, G. M. « Dental manifestations of pseudohypoparathyroidism ». *Archives of disease in childhood* 40, n° 213 (1965) : 565-72.
- Roth, H., L. G. Fritsche, C. Meier, P. Pilz, M. Eigenthaler, P. Meyer-Marcotty, A. Stellzig-Eisenhauer, et al. « Expanding the spectrum of pth1r mutations in patients with primary failure of tooth eruption ». *Clinical oral investigations* 18, n° 2 (2014) : 377-84. <https://doi.org/10.1007/s00784-013-1014-3>.
- Souberbielle, J. C., et M. Courbebaisse. « Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations ». In *EMC. Endocrinologie-nutrition*. 10-358-A-10. Paris : Elsevier Masson, 2009. <http://www.em-premium.com.frodon.univ-paris5.fr/article/223396/resultatrecherche/2>.
- Souberbielle, J-C. « Dosages des principaux paramètres du métabolisme phosphocalcique ». In *Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant*, 66. Montrouge : Doin, 2015.
- Tager, J. « Etude cranio-faciale dans la pseudohypoparathyroïdie à l'aide d'analyses céphalométriques ». Thèse d'exercice, Lille, 2011.
- Thiele, S., G. Mantovani, A. Barlier, L. De Sanctis, K. Freson, I. Garin, P. Hanna, et al. « Inactivating pth/pthrp signalling disorder (ippsd), une nouvelle proposition de classification pour les

- pseudohypoparathyroïdies par le réseau européen europhp ». *Annales d'endocrinologie*, 33e congrès SFE, 77, n° 4 (2016) : 282. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.07.897>.
- Thiele, S., L. de Sanctis, R. Werner, J. Grötzinger, C. Aydin, H. Jüppner, M. Bastepe, et O. Hiort. « Functional characterization of gnas mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type ic defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively gsa-receptor interaction ». *Human Mutation* 32, n° 6 (2011) : 653-60. <https://doi.org/10.1002/humu.21489>.
- Velez, I., M. Bond, S. Ellen, D. Ede-Nichols, J. Larumbe, V. Oramas, et D. Arnold. « Hereditary osteodystrophy with multiple hormone resistance--a case report ». *The journal of clinical pediatric dentistry* 34, n° 1 (2009) : 67-69.
- Vlaeminck-Guillem, V., et J. L. Wémeau. « Pseudohypoparathyroidism and the concept of hormonal resistance. Diagnosis, classification and therapy ». *Presse médicale* 28, n° 26 (1999) : 1434-37.
- Wémeau, F. G., et V. Vlaeminck-Guillem. « Manifestations crâniofaciales et dentaires de la pseudohypoparathyroïdie : une observation exceptionnelle ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 12, n° 2 (2006) : 83-88. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2006013>.
- Wémeau, F., et J.-L. Wémeau. « La bouche des hypoparathyroïdies et pseudohypoparathyroïdies ». *Presse médicale* 46, n° 9 (2017) : 838-44. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.04.002>.
- Wémeau, F.G. « Anomalies cranio-faciales et bucco-dentaire dans la pseudohypoparathyroïdie : à propos de 8 cas. » Thèse d'exercice, 2001.
- Wilson, L. C., et R. C. Trembath. « Albright's hereditary osteodystrophy. » *Journal of medical genetics* 31, n° 10 (1994) : 779-84.
- Yao, S., F. Pan, et G.E. Wise. « Chronological gene expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in the stellate reticulum of the rat: implications for tooth eruption ». *Archives of oral biology* 52, n° 3 (2007) : 228-32. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2006.10.008>.

Table des figures

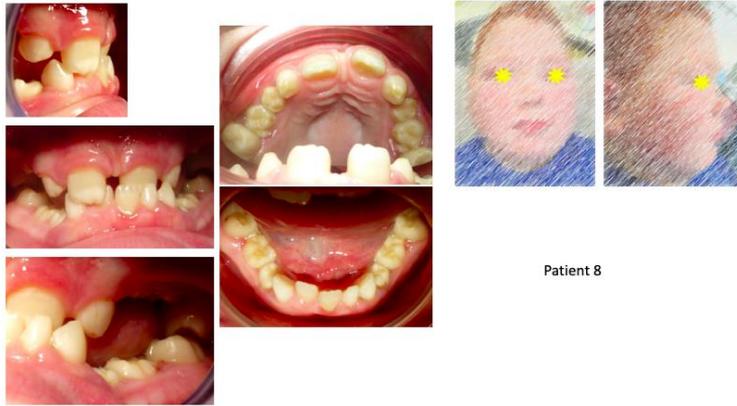
Figure 1 : Cycle d'activation des protéines G	7
Figure 2 : Voie de signalisation de l'AMPc.....	8
Figure 3 : Principaux points céphalométriques	26
Figure 4 : Points, lignes et plans de l'analyse céphalométrique de Ricketts de profil	29
Figure 5 : Les 10 facteurs de l'analyse simplifiée de Ricketts.....	29
Figure 6 : Détermination du type facial dans l'analyse de Ricketts	31
Figure 7 : Méthode des cinquièmes	33
Figure 8 : Étude de l'asymétrie d'un visage	35
Figure 9 : Méthode des tiers	35
Figure 10 : Ligne esthétique E de Ricketts.....	36
Figure 11 : Protocole de notre étude de cas	37
Figure 12 : Stade de Nolla.....	38

Table des tableaux

Tableau 1 : Représentation de la nouvelle classification proposée par le réseau européen PHP	19
Tableau 2 : Principaux points céphalométriques	25
Tableau 3 : Points construits	28
Tableau 4 : Lignes et plans utilisés	28
Tableau 5 : Valeurs céphalométriques des paramètres mesurées dans nos analyses	30
Tableau 6 : Mesures faciales anthropométriques chez le jeune adulte	34
Tableau 7 : Caractéristiques médicales chez les 16 patients de l'étude	39
Tableau 8 : Phénotype dentaire de 15 patients de l'étude.....	40
Tableau 9 : Stade Nolla et âge dentaire de 10 patients de l'étude	41
Tableau 10 : Analyse des visages de 13 patients de l'étude	41
Tableau 11 : Analyse céphalométriques de 5 patients de l'étude : paramètres mesurés selon Ricketts, Mac Namara et valeurs additionnelles.....	42

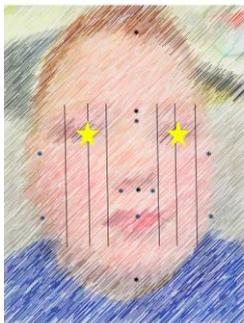
Annexe

Patient 8



Patient 8

Analyse des visages :



DE FACE	
Paramètre mesuré	Valeur
Hauteur étage supérieur	2,72
Hauteur étage moyen	2,69
Hauteur étage inférieur	3,11
Règle des 1/3	Étage inférieur >
Largeur zygomatique	5,84
Largeur goniale	5,74
Largeur bouche	2,31
Largeur nez	1,07
Distance intercantale	1,8
PSM-pupille	1,44
Hauteur lèvre supérieure	0,17
Hauteur lèvre inférieure	0,31
Règle des 1/5	Distance intercantale >

DE PROFIL	
Paramètre mesuré	Valeur
ANL	118
ANF	136
Lèvre par rapport à la ligne E de Ricketts	Rétro supérieure
Profil	Trans
Longueur arête du nez	1,73
Longueur seuil du nez	0,93

Analyse céphalométrique :



Analyse de Ricketts	
Paramètre mesuré	Valeur
Asa facial	83
Plan facial (Na-Pog/Transfort)	85
Arc mandibulaire (DC/XIPm)	15
Plan mandibulaire de Down	37
Hauteur étage inférieur (ENA-XIPm)	55
Hauteur faciale totale	71
Convexité (A-NaPog)	-1
Distance I/ABog	4
Distance 6/PIV	9,5

Paramètre mesuré	Valeur
Longueur crânienne antérieure (S-Na)	51
Po-PIV	-37,5
Hauteur faciale supérieure	57
Hauteur faciale postérieure	90
Longueur corpus	66,5
Rapports molaires	-4

Analyse de Mc Namara	
Paramètre mesuré	Valeur
PIA/Mc Namara	-5
Pog/Mc Namara	9,5
Condylion-PIA	77
Condylion-Gnathion	104,5
ENA-Me	64,5

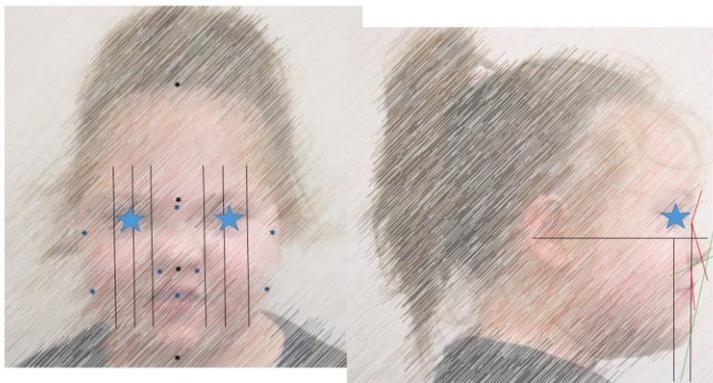
Patient 12



Patient 12



Analyse des visages :



DE FACE	
Paramètre mesuré	Valeur
Hauteur étage supérieur	3,49
Hauteur étage moyen	2,14
Hauteur étage inférieur	2,78
Règle des 1/3	
Largeur zygomatique	5,77
Largeur goniale	5,32
Largeur bouche	1,94
Largeur base du nez	1,15
Distance intercantale	1,61
PSM-pupille	1,47
Hauteur lèvre supérieure	NI
Hauteur lèvre inférieure	NI
Règle des 1/5	D int cant >

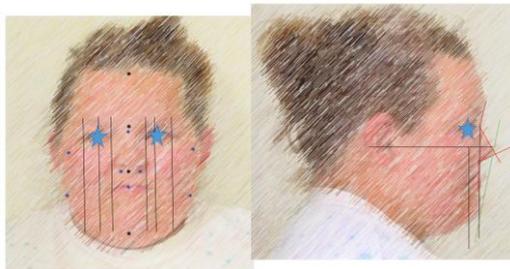
DE PROFIL	
Paramètre mesuré	Valeur
ANL	110
ANF	148
Lèvre par rapport à la ligne E de Ricketts	biretro
Profil	Trans
Longueur arrete du nez	1
Longueur seuil du nez	0,72

Patient 13



Patient 13

Analyse des visages :



DE FACE	
Paramètre mesuré	Valeur
Hauteur étage supérieur	2,29
Hauteur étage moyen	1,95
Hauteur étage inférieur	2,66
Règle des 1/3	
Largeur zygomatique	5,48
Largeur goniale	5,32
Largeur bouche	2,07
Largeur base du nez	0,82
Distance intercantale	1,47
PSM-pupille	1,25
Hauteur lèvre supérieure	0,12
Hauteur lèvre inférieure	0,28
Règle des 1/5	D intercant >

DE PROFIL	
Paramètre mesuré	Valeur
ANL	118
ANF	136
Lèvre par rapport à la ligne E de Ricketts	Biretro
Profil	Trans
Longueur arrête du nez	1,18
Longueur seuil du nez	0,73

Analyse céphalométrique :



Analyse de Ricketts	
Paramètre mesuré	Valeur
Axe facial	96
Plan facial (Na- Pog/Francfort)	91
Arc mandibulaire (DC/XiPm)	31
Plan mandibulaire de Down	19
Hauteur étage inférieur (ENA-XiPm)	40
Hauteur faciale totale	46
Convexité (A-NaPog)	-5
Distance I/APog	5
Distance 6/PtV	10,5



Paramètre mesuré	Valeur
Longueur crânienne antérieure (S-Na)	46,5
Po- PtV	-31,5
Hauteur faciale antérieure	50
Hauteur faciale postérieure	45
Longueur corpus	54,5
Rapports molaires	-8

Analyse de Mc Namara	
Paramètre mesuré	Valeur
PtA/Mc Namara	-4,5
Pog/Mc Namara	-1,5
Condylion-PtA	66
Condylion-Gnathion	89
ENA-Me	48,5

Vu, le Directeur de thèse

Docteur Elvire LE NORCY

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire
de l'Université Paris Descartes

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes
Professeur Frédéric DARDEL
Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Étude des dysmorphoses dento-cranio-faciales chez les patients atteints de Pseudohypoparathyroïdie : à propos de 16 cas cliniques

Résumé :

La pseudohypoparathyroïdie est une maladie génétique rare caractérisée par une résistance à la parathormone, hormone impliquée dans le métabolisme phosphocalcique. L'anomalie génétique se situe au niveau du gène GNAS. La transmission de la maladie est soumise à l'empreinte parentale. Les patients présentent une hypocalcémie et une hyperphosphatémie. Les formes cliniques de la pseudohypoparathyroïdie et les désordres associés sont variées. Nous retrouvons néanmoins un tableau clinique similaire à celui des sujets atteints d'hypoparathyroïdie avec dans la plupart des cas les signes d'une ostéodystrophie d'Albright à savoir : une petite taille, obésité, ossifications ectopiques, faciès arrondi. La parathormone participe au processus de minéralisation des tissus dentaires. Ainsi un défaut dans la voie de signalisation de cette hormone entraînera des anomalies dentaires telles qu'une hypoplasie amélaire, des défauts d'éruption et des malocclusions. Cette thèse traite des dysmorphoses dento cranio faciales chez des enfants atteints d'iPPSD2. Nous recherchons un éventuel lien entre le type de manifestations cliniques plus particulièrement dento cranio faciales, la forme de la pathologie, le diagnostic biologique et génétique. Seize patients ont été inclus. Les caractéristiques médicales, phénotypes dentaires, analyse cranio-faciales ainsi que des visages lorsque nous disposions des données nécessaires pour les réaliser font l'objet de notre étude. Nous avons pu observer chez ces enfants, un hypodéveloppement de la région maxillaire et de la base crânienne antérieure, une diminution de la hauteur faciale ainsi qu'un prognathisme facial avec un rétrognathisme maxillaire. Des anomalies de structures et de formes dentaires on fréquemment étaient observées ainsi que des agénésies et inclusions dentaires.

Discipline :

Orthopédie dento-faciale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

Pseudohypoparathyroïdie -- Dissertations universitaires ; Maladies rares -- Dissertations universitaires ; Dents -- Malformations -- Thèses et écrits académiques ; Orthopédie dento-faciale -- Thèses et écrits académiques]

English keywords (MeSH) :

Pseudohypoparathyroidism -- Academic Dissertations ; Rare Diseases -- Academic Dissertations

Université Paris Descartes
Faculté de Chirurgie dentaire
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge