



HAL
open science

Répercutions bucco-dentaires de l'hypophosphatasie

Samantha Chevalet

► **To cite this version:**

Samantha Chevalet. Répercutions bucco-dentaires de l'hypophosphatasie. Chirurgie. 2020. dumas-03519421

HAL Id: dumas-03519421

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03519421>

Submitted on 10 Jan 2022

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

THESE

***POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE***

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Répercussions bucco-dentaires de l'hypophosphatasie

Présentée par

CHEVALET Samantha

Né(e) le 21 Mai 1994

A Salon de Provence

(Bouches-du-Rhône)

Thèse soutenue le **16 décembre 2020**

Devant le jury composé de

Président : Professeur TARDIEU Corinne

Assesseurs : Docteur CAMOIN Ariane

Docteur LAN Romain

Docteur AL-AZAWI Hala

THESE

***POUR OBTENIR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE***

Présentée et publiquement soutenue devant la

Faculté d'Odontologie de Marseille
(Doyen : Monsieur le Professeur Bruno FOTI)

Aix-Marseille Université
(Président : Monsieur le Professeur Éric BERTON)

Répercussions bucco-dentaires de l'hypophosphatasie

Présentée par

CHEVALET Samantha

Né(e) le 21 Mai 1994

A Salon de Provence

(Bouches-du-Rhône)

Thèse soutenue le **16 décembre 2020**

Devant le jury composé de

Président : Professeur TARDIEU Corinne

Assesseurs : Docteur CAMOIN Ariane

Docteur LAN Romain

Docteur AL AZAWI Hala

ADMINISTRATION

Mise à jour : sept. 2020

Doyens Honoraires

Professeur	Raymond SANGIUOLO†
Professeur	Henry ZATTARA
Professeur	André SALVADORI
Professeur	Jacques DEJOU

Doyen Assesseurs

Professeur	Bruno FOTI
Professeur	Michel RUQUET
Professeur	Anne RASKIN

Directeurs de Départements

Formation Initiale	Professeur	Michel RUQUET
Recherche	Professeur	Anne RASKIN
Formation Continue	Professeur	Frédéric BUKIET

Charges de missions

Relations Internationales	Professeur	Hervé TASSERY
Internat et Diplômes d'études spécialisées	Professeur	Virginie MONNET-CORTI
Affaires générales	Docteur	Patrick TAVITIAN

Responsable des Services Administratifs et Techniques Madame Katia LEONI

LISTE DES ENSEIGNANTS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

BUKIET Frédéric (58-01)
FOTI Bruno (56-02)
LE GALL Michel (56-01)
MONNET-CORTI Virginie (57-01)
ORTHLIEB Jean-Daniel (58-01)
RASKIN Anne (58-01)
RUQUET Michel (58-01)
TARDIEU Corinne (56-01)
TARDIVO Delphine (56-02)
TASSERY Hervé (58-01)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ABOUT Imad (65)

PROFESSEURS EMERITES

DEJOU Jacques
HUE Olivier

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES CSERD

ABOUDHARAM Gérard (58-01)	LAN Romain (56-02)
BANDON Daniel (56-01)	LAURENT Michel (58-01)
BELLONI Didier (57-01)	LAURENT Patrick (57-01)
BOHAR Jacques (56-01)	MAILLE Gérald (58-01)
CAMOIN Ariane (56-01)	PHILIP-ALLIEZ Camille (56-01)
CAMPANA Fabrice (57-01)	POMMEL Ludovic (58-01)
CATHERINE Jean-Hugues (57-01)	PRECKEL Bernard-Éric (58-01)
GAUBERT Jacques (56-01)	RÉ Jean-Philippe (58-01)
GIRAUD Thomas (58-01)	ROCHE-POGGI Philippe (57-01)
GIRAUDEAU Anne (58-01)	STEPHAN Grégory (58-01)
GUIVARC'H Maud (58-01)	TAVITIAN Patrick (58-01)
JACQUOT Bruno (58-01)	TERRER Elodie (58-01)
LABORDE Gilles (58-01)	TOSELLO Alain (58-01)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES

BALLESTER Benoît (58-01)
BLANCHET Isabelle (56-01)
MENSE Chloé (58-01)
SILVESTRI Frédéric (58-01)

ASSISTANTS HOSPITALIERS ET UNIVERSITAIRES

AL AZAWI Hala ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	HAHN-GOLETTI Larissa ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
ANTEZACK Angeline ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	LIOTARD Alicia ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
ARNIER Canelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MANSUY Charlotte ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
BACHET-DORISON Damienne ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MARTIN William ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾
CAMBON Isabelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MATTERA Rémi ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾
CASAZZA Estelle ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	MELLOUL Sébastien ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
CASTRO Romain ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	PARFU Anne ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DAVID Laura ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾	PASCHEL Laura ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DEVICTOR Alix ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	PILLIOL Virginie ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DODDS Mélina ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾	REPETTO Andréa ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
DRAUSSIN Thierry ⁽⁵⁶⁻⁰²⁾	ROMANET Yvan ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
DUMAS Cathy ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	SANTUNIONE Charlotte ⁽⁵⁸⁻⁰¹⁾
HADJ-SAID Mehdi ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾	VINAÏ Michael ⁽⁵⁶⁻⁰¹⁾

ASSISTANTS DES UNIVERSITES ASSOCIES

GRINE Ghilès ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾
HOUVENAEGHEL Brice ⁽⁵⁷⁻⁰¹⁾

Intitulés des sections CNU :

- 56^{ème} section : *Développement, croissance et prévention*
 - 56-01 *Odontologie pédiatrique et orthopédie dento-faciale*
 - 56-02 : *Prévention – Epidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale*
- 57^{ème} section : *Chirurgie orale ; Parodontologie ; Biologie Orale*
 - 57-01 : *Chirurgie orale – Parodontologie – Biologie orale*
- 58^{ème} section : *Réhabilitation orale*
 - 58-01 : *Dentisterie restauratrice – Endodontie – Prothèses – Fonction-Dysfonction – Imagerie – Biomatériaux*

L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation auprès du ou des titulaires des droits. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers

*A notre **Présidente** du jury*

*Madame le Professeur **Corinne TARDIEU**,*

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la
présidence de ce jury.*

*J'admire votre implication au sein de notre faculté, principalement au
sein de la discipline d'odontologie pédiatrique, qui témoigne de grandes
qualités humaines.*

*Veillez trouver l'expression de ma profonde gratitude pour votre
présence et vos enseignements.*

A Madame le Docteur Ariane CAMOIN

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bienveillance durant mon cursus, ainsi que durant les vacances d'odontologie pédiatrique.

Vous êtes pour moi un exemple de gentillesse et de pédagogie, qui sait allier dans son enseignement, pratique hospitalière et pratique clinique.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude pour votre présence et vos enseignements.

A Monsieur le Docteur Romain LAN,

*Je vous remercie de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de
faire partie de ce jury.*

*Merci pour votre dévouement pédagogique, et votre sympathie à l'égard
des étudiants, qui m'ont permis d'avoir plus confiance dans mon exercice en
chirurgie.*

*Veillez recevoir à travers ce travail, l'expression de ma gratitude et mes
sentiments les meilleurs.*

A notre directrice de thèse

Madame le Docteur Hala AL-AZAWI

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté la direction de cette thèse.

Je ne vous remercierai jamais assez pour le temps que vous m'avez consacré, votre disponibilité et votre réactivité durant la rédaction de ce travail.

J'ai apprécié également votre enseignement dans les vacations cliniques, qui m'ont permis d'envisager une orientation exclusive en odontologie pédiatrique de mon activité.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude pour votre présence et vos enseignements.

Table des matières

I.	DEFINITION	2
A.	Épidémiologie.....	2
B.	Étiologie : aspects génétiques et moléculaires	3
C.	Classification de la maladie :.....	3
a)	La forme périnatale létale (OMIM#241500)	3
b)	La forme prénatale bénigne.....	5
c)	L'HPP du nourrisson (OMIM #241500)	6
d)	L'HPP de l'enfant (OMIM #241510)	7
e)	L'HPP de l'adulte (OMIM #146300)	8
f)	Odontohypophosphatasie (OMIM #146300).....	8
II.	CONSEQUENCES BUCCO DENTAIRES DE L'HPP	11
A.	Rappels sur l'organe dentaire :	11
B.	Formation de l'organe dentaire et des structures adjacentes.....	11
a)	L'émail :.....	12
b)	La dentine	13
c)	Le cément.....	14
d)	L'os alvéolaire	16
e)	Le ligament parodontal.....	17
C.	Les phosphatases alcalines	17
a)	La phosphoséthanolamine (PEA)	18
b)	Le phosphate de pyridoxal ou pyridoxal-5'-phosphate (PLP)	18
c)	Le pyrophosphate inorganique (PP _i)	19
D.	Physiopathologie de l'HPP :	19
E.	Effets de l'hypophosphatasie sur le développement dentaire	20
a)	Effet de l'HPP sur le cément :.....	21
b)	Effet HPP sur la dentine	24
c)	Effet d'HPP sur l'émail :.....	26
d)	Effet sur l'os alvéolaire.....	27
III.	DIAGNOSTIC DE L'HPP.....	29
A.	Signes cliniques et radiologiques	30
a)	Manifestations cliniques bucco-dentaires chez l'enfant et l'adolescent	30
c)	Manifestations cliniques bucco-dentaires chez l'adulte :.....	37
B.	Signes biologiques :	39
a)	Le dosage sanguin de la phosphatase alcaline.....	39
b)	Le dosage des différents substrats de TNSALP	40
C.	Tests génétiques.....	40
IV-	PRISE EN CHARGE	41

A.	Prise en charge médicale	41
B.	Prise en charge odontologique	42
C.	Parcours du patient :	47
IV.	CONCLUSION :	48

En 1935, le Dr Chown, scientifique canadien, décrit une pathologie du squelette de l'enfant en croissance, marquée par un défaut de minéralisation du tissu osseux. Il la dénomme « renal rickets », signifiant rachitisme rénal. En 1948, le pédiatre canadien, John Campbell Rathburn, qualifie d'hypophosphatasie cette maladie. Il applique ce terme à un enfant atteint de rachitisme sévère, couplé à une activité de la phosphatase alcaline très basse (1).

L'hypophosphatasie est un trouble métabolique héréditaire caractérisé par l'altération de la minéralisation osseuse et dentaire en raison de l'activité insuffisante de la phosphatase alcaline dans le sérum et les os. La gamme de symptômes associés à cette maladie est vaste et varie grandement d'une personne à l'autre (2).

L'hypophosphatasie ou maladie de Rathburn est une maladie orpheline. En effet, en France, le nombre de cas oscille, pour les formes sévères, entre 1/100 000 et 1/300 000. Cette maladie reste difficile à diagnostiquer pour les formes modérées, du fait de leurs variabilités, mais on compte environ 1 cas sur 6370 naissances en Europe (2).

Les maladies dites « rares » touchent un nombre restreint de personnes et induisent donc des problèmes spécifiques liés à cette rareté. Le seuil admis en Europe est d'une personne sur 2000. L'hypophosphatasie est ainsi considérée par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une maladie rare (2).

L'hypophosphatasie peut survenir à tous moments de l'existence, engager le pronostic vital ou avoir des conséquences invalidantes. Les signes bucco-dentaires peuvent être présents à tout âge et aux différents stades de la maladie. Ce qui confère au chirurgien-dentiste un rôle très important dans le dépistage de l'hypophosphatasie, dans le diagnostic notamment des formes modérées mais également dans la prise en charge bucco-dentaire des complications afin de réhabiliter la fonction et l'esthétique.

L'objectif de ce travail de thèse est de bien caractériser l'hypophosphatasie, de déterminer les moyens de diagnostic et d'envisager la prise en charge des conséquences bucco-dentaires.

Ainsi, dans une première partie, il s'agira de définir la maladie. Puis dans un second temps, seront examinées les conséquences bucco-dentaires ainsi que la prise en charge des patients atteints de cette pathologie.

I. Définition

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie héréditaire rare due à des mutations du gène ALPL Alkaline Phosphatase Liver Type, codant pour une enzyme, la TNSALP Tissu Non Specific Alkaline Phosphatase. Ces mutations provoquent une réduction et une déficience de l'activité de cette enzyme, exprimée notamment dans le foie, les reins, les os, les tissus dentaires et parodontaux (2) (3) (4).

On classe l'hypophosphatasie en plusieurs catégories, allant de la forme la plus grave : la forme périnatale létale, pouvant entraîner la mort du fœtus *in utero*, à la forme la moins grave : la forme odontologique.

A. Épidémiologie

La prévalence des formes sévères de la maladie est estimée à 1/100 000 aux États-Unis et 1/300 000 en France et en Europe du Nord (2) (5) (*figure 1*).

Elle atteint 1/2 500 dans la communauté Canadienne mennonite (6).

Au Japon, la prévalence des formes sévères est comprise entre 1/400 000 et 1/182 000. Cette affection est en revanche exceptionnelle dans la population afro-américaine (7).

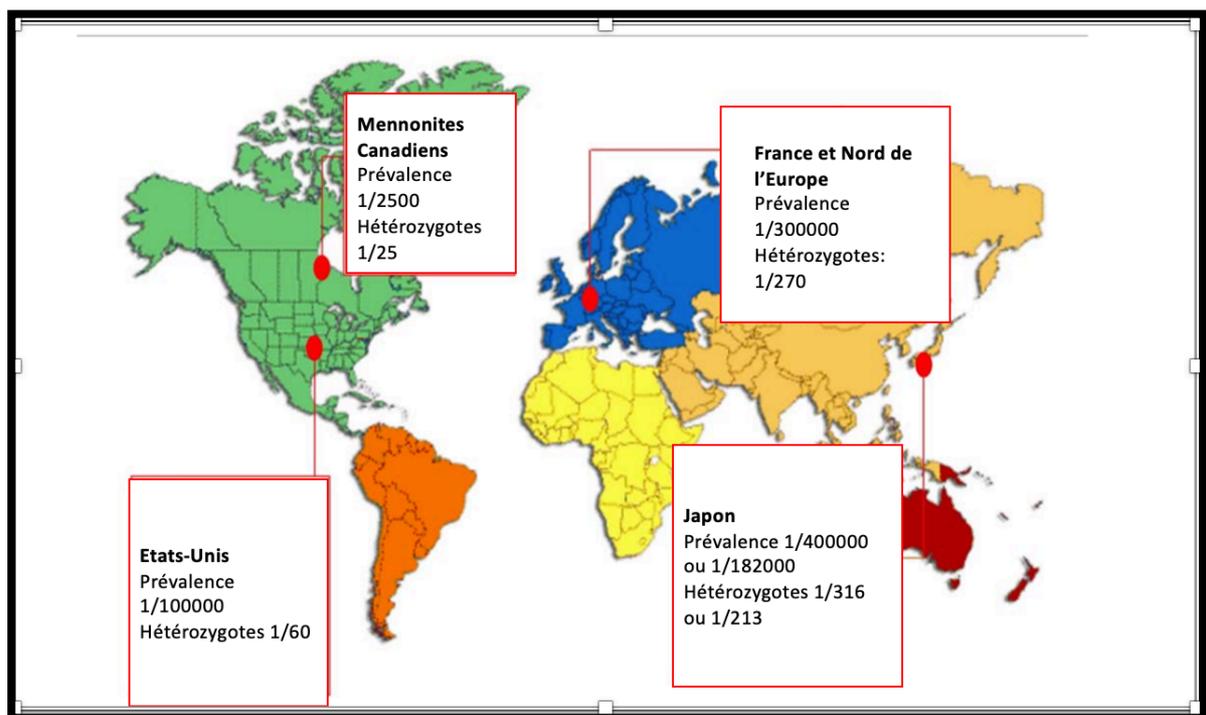


Figure 1 : Variations régionales dans les estimations des prévalences de HPP sévères et hétérozygotes (7)

La prévalence des formes modérées est certainement supérieure à celle des formes sévères, car les hétérozygotes peuvent être atteints s'ils sont porteurs d'une mutation dominante. D'après le modèle édifié par le Dr Etienne Mornet, elle est peut-être estimée à 1/6370 en France et en Europe du Nord. Cette affection est sans doute souvent sous-diagnostiquée pour les formes moins sévères du fait de la variabilité de la maladie (2).

B. Étiologie : aspects génétiques et moléculaires

Le gène ALPL est localisé sur le chromosome 1p34-36 (8), et se compose de 12 exons, répartis sur 50kB (9). Il a été recensé un total de 390 mutations responsables de l'HPP, dont la plupart sont des mutations faux sens (70,3%) (3) (10).

La phosphatase alcaline tissulaire non spécifique clive les substrats extracellulaires pyridoxal-5'-phosphate (PLP, le métabolite actif de la vitamine B6), phosphoéthanolamine (PEA) et pyrophosphate inorganique (PPi). Sa fonction exacte dans la minéralisation osseuse et dentaire n'est pas très claire mais implique l'hydrolyse de PPi (3).

Il existe deux modes de transmission de la maladie : transmission autosomique récessive ou autosomique dominante. Les formes les plus graves d'HPP sont de transmission autosomique récessive : périnatal létale et l'HPP du nourrisson. Les autres formes sont transmises soit de façon autosomique dominante ou soit récessive (11).

Pour ce qui est des formes légères de l'HPP, les patients sont porteurs d'au moins une mutation, qui, lorsqu'elle est testée, présente une activité enzymatique résiduelle importante alors que pour les formes graves, les mutations ne présentent pas d'activité enzymatique (3).

C. Classification de la maladie :

Une classification a été proposée en 1957 par le Dr Donald Fraser. L'HPP est classée en 6 formes : périnatale létale, prénatale bénigne, du nourrisson, de l'enfant, de l'adulte et odontohypophosphatasie. Elle tient compte de l'âge d'apparition des symptômes (2).

De cette classification ressortent des caractéristiques cliniques, radiologiques, biochimiques et histopathologiques.

a) La forme périnatale létale (OMIM#241500)

Définition

C'est une forme génétique rare de l'HPP caractérisée par une minéralisation osseuse nettement altérée *in utero* due à une activité réduite de la phosphatase alcaline sérique et pouvant provoquer une mort à la naissance ou une insuffisance respiratoire dans les jours suivant la naissance (2) (12).

La forme périnatale létale est considérée comme la forme la plus grave puisqu'elle entraîne la mort du fœtus ou du nouveau-né dans les jours suivants la naissance, en l'absence de traitement (13).

Prévalence

Elle est de respectivement de 1/100 000 au Canada et aux États Unis, 1/300 000 en Europe 1/900 000 au Japon (12) (13) (14).

Diagnostic

Le diagnostic se base sur l'historique médical, l'examen physique, les résultats biologiques, ainsi qu'à l'aide de l'imagerie (2) (13).

Cette forme peut être diagnostiquée à la fin du 2^e trimestre / début du 3^e trimestre. Les caractéristiques radiologiques sont hautement indicatives de l'HPP, et montrent notamment une absence de minéralisation de certains os (diagnostic différentiel avec ostéogenèse imparfaite) (14) (15).

Les nouveau-nés présentent une détresse respiratoire due à des malformations thoraciques et une hypoplasie pulmonaire. Ils souffrent également d'une altération squelettique avec une absence d'ossification, *caput membranaceum*, des membres courts et arqués (*figure 2- figure 3*).

Leur métabolisme phosphocalcique est altéré, caractérisé par une hypercalcémie et hyperphosphatémie sévères, en raison de l'absence de dépôts de minéraux sur les os (14) (16) (17).

Jusqu'à très récemment, l'HPP périnatale sévère était mortelle à la naissance ou dans les premiers mois de la vie. Le traitement par une thérapie substitutive par enzyme recombinante (ERT), l'Asfotase Alpha, a considérablement amélioré la minéralisation osseuse et la survie du nouveau-né, mais le pronostic avec ce traitement reste encore inconnu (2) (14).

Lorsqu'une présomption d'HPP est établie, le dosage des phosphatases alcalines du cordon ombilical peut être réalisé. Le diagnostic est positif s'il révèle une profonde inactivité de celles-ci (diagnostic différentiel avec l'odontogenèse imparfaite et l'achondrogenesis) (18).

Des tests génétiques (Sanger ou séquençage de prochaine génération d'ALPL) permettent une confirmation du constat (2).

Pathologies associées

Les pathologies qui en découlent sont l'absence de minéralisation de certains os, la détresse respiratoire, l'hypoplasie pulmonaire, l'absence d'ossification, l'altération du métabolisme phosphocalcique, l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie (14) (15) (16) (17).

Transmission

La transmission est autosomique récessive (13).

Pronostic

La HPP périnatale est de mauvais pronostic lorsqu'elle n'est pas traitée par ERT. Cependant, le pronostic à long terme avec ERT est actuellement inconnu (12).



Figure 2 : Nouveau-né atteint d'HPP périnatale létale (14). On remarque un cou extrêmement court (A) déformations profondes et des plis cutanés en accordéon, expliqués par l'absence de minéralisation osseuse sous-jacente (B, C)



Figure 3 : Clichés radiographiques d'un nouveau-né atteint d'HPP périnatale létale (14). La minéralisation squelettique est presque absente. Des « langues » métaphysaires pathognomoniques de radio transparence, de cotes graciles et de déformations des os longs sont apparents (A, B). Presque aucune minéralisation du squelette crânien (C)

b) La forme prénatale bénigne

Définition

Il s'agit d'une forme très rare d'HPP caractérisée par des manifestations squelettiques prénatales (raccourcissement et inclinaison des membres visibles à la radiographie, sans éperons ostéochondraux et fractures) qui disparaissent lentement spontanément à partir du 3^{ème} trimestre ou à la naissance et plus tard peut évoluer ou non vers les formes modérées de l'enfance ou de l'adulte de la maladie. De ce fait, elle est considérée comme le diagnostic précoce d'une forme non létale (2) (4) (15) (16) (17).

Prévalence

La prévalence est inconnue, 50 cas ont été rapportés (19).

Diagnostic

Cette forme peut être identifiée lors d'un examen échographique (2).

Transmission

La transmission est autosomique dominante ou autosomique récessive (15).

Pronostic

Le pronostic est généralement bon (19).

c) L'HPP du nourrisson (OMIM #241500)

Définition

Il s'agit d'une forme d'hypophosphatasie (HPP) rare et sévère (mortelle dans 50% des cas). Elle est caractérisée par un rachitisme infantile et un large éventail de manifestations cliniques dues à l'hypominéralisation (16) (20).

Prévalence

La prévalence est inconnue, 160 cas ont été décrits (21).

Diagnostic

Les nourrissons semblent normaux à la naissance et les signes cliniques surviennent plus tard au cours des 6 premiers mois de la vie (7). Le diagnostic est basé sur l'examen clinique, le dosage de la phosphatase alcaline, le diagnostic génétique et radiologique (2) (3).

Manifestations cliniques

Cette forme est caractérisée par des complications respiratoires, dues aux déformations rachitiques de la poitrine, l'hypominéralisation généralisée progressive, les fractures et les douleurs osseuses (7) (17) (20) (*figure 4*).

Chez les nourrissons qui survivent, on observe souvent une amélioration spontanée de la minéralisation et de la rémission des problèmes cliniques, à l'exception de la craniosynostose. Une petite taille à l'âge adulte et une perte prématurée des dents sont également courantes (16) (20).

Le pronostic est dépendant des organes affectés et du temps d'intervention (21).

Transmission

La transmission est autosomique récessive (2) (3) (21) (22).



Figure 4 : Radiographies d'un nourrisson, atteint d'une forme infantile de l'HPP (5). On remarquera une atteinte sévère de la minéralisation osseuse, représentée par des métaphyses irrégulières et des côtes fines.

d) L'HPP de l'enfant (OMIM #241510)

Définition :

Il s'agit d'une forme rare et modérée d'HPP, qui apparaît après l'âge de six mois. Elle présente des caractéristiques cliniques très variables, on peut retrouver une faible densité minérale osseuse pour l'âge, des fractures inexplicables, des déformations du squelette et/ou au rachitisme (23).

Prévalence :

La prévalence est inconnue, 130 cas ont été rapportés (23).

Diagnostic

Les enfants atteints présentent leurs premiers symptômes entre 6 mois et 18 ans.

Cette forme est généralement caractérisée par la perte prématurée des dents temporaires, le plus souvent les incisives, qui est souvent le premier signe évident menant à une consultation médicale.

Les autres symptômes sont le rachitisme, des fractures dues à des traumatismes mineurs et les déformations squelettiques, comme la dolichocéphalie et les articulations élargies, une démarche de dandinement et parfois une petite taille. Les patients souffrent également de douleurs chroniques (en particulier de douleurs articulaires et osseuses) et de faiblesse musculaire. Le pronostic est variable selon la gravité des manifestations cliniques : il y a parfois une résolution spontanée des symptômes à l'adolescence (2) (3) (7) (15) (16) (17) (23).

Radiologiquement, on observe des zones de non-ossification dans les zones épiphysaires, permettant une différenciation avec les autres formes de rachitisme et de dysplasie métaphysaire (5) (*figure 5*).

Le diagnostic est établi selon l'examen clinique, le dosage de la phosphatase alcaline, et confirmé par le test génétique (2).

Transmission

La transmission est autosomique dominante ou autosomique récessive, le plus souvent récessive (3) (22).



Figure 5 : Hypophosphatasie chez l'enfant forme juvénile. Trouble de la minéralisation prédominant au niveau des métaphyses et des épiphyses (5).

e) L'HPP de l'adulte (OMIM #146300)

Définition

Il s'agit d'une forme modérée caractérisée par une ostéomalacie d'apparition adulte, une chondrocalcinose, une arthrose, des fractures de stress et des anomalies dentaires (24).

Prévalence

La prévalence de l'hypophosphatasie chez l'adulte n'est pas connue (24).

Diagnostic

Les symptômes de la maladie sont hétérogènes. Classiquement, elle apparaît après l'âge adulte avec des douleurs dues aux pathologies associées. Une suspicion d'HPP doit être évoquée devant des fractures récurrentes notamment métatarsiennes et fémorales, qui ne se guérissent pas, et sont expliquées par la faible densité osseuse.

Les patients peuvent décrire des antécédents de perte prématurée des dents temporaires. Les symptômes les plus bénins ne sont pas pathognomoniques et sont très courants dans la population générale, tels que l'ostéoporose et les calcifications, provoquant un flou de la frontière entre le HPP adulte et un phénotype normal. Il est d'ailleurs courant que les patients soient traités, par erreur de diagnostic à l'aide de bisphosphonates, qui peuvent aggraver le tableau clinique. Le diagnostic est établi selon l'examen clinique, le dosage de la phosphatase alcaline, et confirmé par le test génétique (2) (7) (11) (16) (17) (24) (25) (26).

Transmission

La transmission est autosomique dominante (la majorité des cas) ou autosomique récessive (2) (3) (22) (24).

Le pronostic global est généralement bon, bien que les personnes affectées puissent connaître certaines limitations physiques en fonction de l'étendue et de la progression de la maladie (24).

f) Odontohypophosphatasie (OMIM #146300)

Définition

Il s'agit d'une forme particulière d'HPP caractérisée par une activité réduite de la phosphatase alcaline sérique non fractionnée, une exfoliation prématurée des dents temporaires et/ou permanentes et/ou des anomalies dentaires et/ou des pathologies parodontales, en l'absence d'anomalies du système squelettique (17).

Prévalence

La prévalence n'est pas connue. On pense que l'odontohypophosphatasie est la forme la plus fréquente de HPP car 74% des cas sont des hétérozygotes (27).

Diagnostic

L'odontohypophosphatasie se caractérise par des manifestations dentaires uniquement, non associées à des anomalies du système squelettique.

On retrouve des anomalies de formes (couronnes bulbeuse, constrictions cervicales et des chambres pulpaires élargies) et des anomalies de structure avec des anomalies de l'émail et/ou de la dentine.

On observe également des anomalies d'éruption / exfoliation, avec perte prématurée de dents temporaires et/ou permanentes, dues à une perte d'os alvéolaire, et une anomalie du ciment (4) (7) (17) (28) (figure 6).

Elle est retrouvée à tout âge de la vie, dès l'apparition des dents dans la cavité buccale (4) (28). Le diagnostic est basé sur l'examen clinique et radiologique, les résultats de laboratoire, et peut être confirmé par des tests génétiques (27).

Pathologies associées

Il n'existe pas de pathologies associées (5).

Transmission

La transmission est autosomique dominante ou autosomique récessive (3) (22) (27).

Pronostic

Concernant le pronostic, la perte de dents peut avoir des conséquences fonctionnelles et esthétiques mais le pronostic global est généralement bon (27).



Figure 6 : Perte précoce des dents temporaires (83, 82, 81, 71, 72, 73) chez un patient de 30 mois atteint d'HPP (28). La radiographie rétro-alvéolaire du secteur antérieur maxillaire révèle un os alvéolaire résorbé.

A travers une étude de cohorte dirigée par le Dr Michael P. Whyte, avec un suivi de patients de 1983 à 2008, recensant un référentiel de 173 patients pédiatriques, atteints d'hypophosphatasie, a été montrée une prédominance de la forme odontologique (37%), par rapport à la forme de l'enfant (7,5%). Pour toutes les formes confondues, une discordance des sexes a été trouvée, avec notamment une prédominance de la maladie chez les garçons (60%) (29).

Conclusion :

Le spectre clinique de l'HPP est extrêmement variable, allant de la forme périnatale très grave à une forme légère avec début tardif chez l'adulte présentant des symptômes non pathognomoniques tels que l'arthropathie et les douleurs musculo - squelettiques, ainsi qu'une forme la plus légère, l'odontohypophosphatasie, comprenant uniquement des atteintes bucco-dentaires. Les symptômes les plus courants, partagés à tout âge, sont une minéralisation défectueuse des os et / ou des dents, une perte prématurée des dents avec des racines intactes.

Forme	Mode de transmission	Principales manifestations cliniques
Périnatale Létale	AR	Absence de minéralisation de certains os, détresse respiratoire, hypoplasie pulmonaire, absence d'ossification, altération du métabolisme phosphocalcique, hypercalcémie et hyperphosphatémie, mort en l'absence de traitement
Prénatale bénigne (fœtal/néonatal)	AR ou AD	Anomalies squelettiques <i>in utero</i> avec amélioration spontanée au cours du 3 trimestre ou <i>ex utero</i>
HPP du nourrisson (<6 mois)	AR	Retard de croissance, convulsions, hypertension intracrânienne, symptômes d'hypercalcémie
HPP de l'enfant (6mois-18 ans)	AR ou AD	Perte prématurée des dents temporaires rachitisme, fracture, déformations squelettiques, petite taille, démarche dandinante, douleurs articulaires et osseuses
HPP de l'adulte (>18 ans)	AR ou AD	Douleurs articulaires, ostéomalacies et chondrocalcinose, anomalies dentaires, ostéoporose, calcifications
Odontohypophosphatasie (tous les âges)	AR ou AD	Pas de malformations squelettiques, pertes prématurées des dents temporaires et/ou dents permanentes, structures dentaires atteintes Alvéolyse osseuse

Tableau 1 : Les 6 formes d'hypophosphatasie

II. Conséquences bucco dentaires de l'HPP

A. Rappels sur l'organe dentaire :

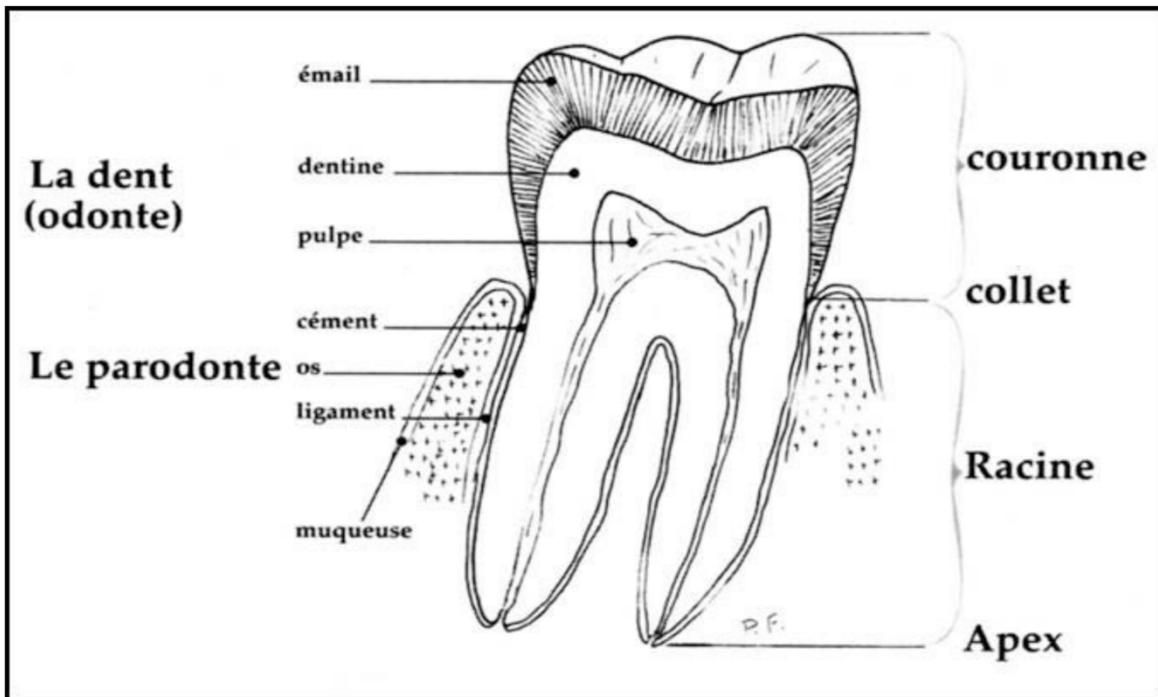


Figure 7 : Anatomie de la dent (30)

L'organe dentaire est composé de l'odonté (ou dent anatomique) et de ses tissus de soutien (ou parodonte). La dent est maintenue à l'os par le parodonte et l'ensemble constitue l'organe dentaire.

Elle est composée de différents tissus durs : l'émail, la dentine et le cément (*figure 7*).

Le parodonte sert d'ancrage à la dent et comprend le parodonte superficiel : la gencive ; et le parodonte profond : le cément, le ligament parodontal et l'os alvéolaire.

B. Formation de l'organe dentaire et des structures adjacentes

L'odontogenèse est le processus complexe par lequel se forment et évoluent les dents dans la cavité buccale. La formation de l'organe dentaire est généralement fractionnée en quatre stades : le stade de bourgeon dentaire, le stade de cupule, le stade de cloche et le stade de maturation, correspondant respectivement à l'apparition de l'orifice buccal primitif, le début de l'agencement des cellules dans le bourgeon dentaire, le stade de différenciation histologique et morphologique, et la dernière correspondant au développement des tissus minéralisés (31).

Le stade de cloche est celui des différenciations histologiques et morphologiques (*figure 8*). L'organe de l'émail y prend une forme de cloche et la majorité des cellules forment le réticulum endoplasmique. Les cellules en périphérie se répartissent en 3 couches : l'épithélium adamantin externe, l'épithélium adamantin interne et le stratum intermedium.

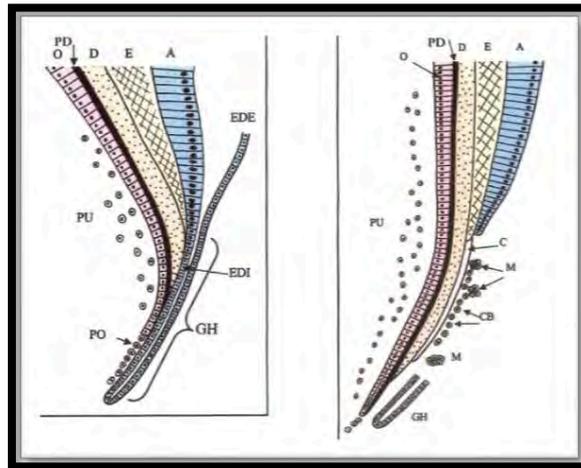


Figure 8 : Stade de cloche dentaire (31). A gauche : stade initial de la formation de la racine. La gaine épithéliale de Hertwig (GH) est formée par l'accolement de l'épithélium adamantin interne et l'épithélium adamantin externe'EAE. Les préodontoblastes (PO) se différencient progressivement. A droite : Dégénérescence de la GH après synthèse par les cémentoblastes (CD) des constituants organiques du ciment (C) au contact de la dentine (D). A : améloblastes ; E : émail ; M : débris épithéliaux de Malassez ; PD : prédentine ; PU : pulpe dentaire

a) L'émail :

Définition L'émail représente la partie externe de la couronne dentaire. Cette substance recouvre la dentine. C'est la partie la plus dure et la plus minéralisée de l'organisme. Il n'est ni innervé, ni vascularisé (32).

Composition L'émail est composé d'une partie organique et d'une partie inorganique majoritaire.

Il est formé de 96% de matière minérale, principalement de cristaux d'hydroxyapatite de calcium ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), composés de phosphate de calcium et de carbonate de calcium, et est formé par la juxtaposition de structures élémentaires : les prismes d'émail. Ce sont des cristaux d'hydroxyapatite, entourés par une gaine de nature organique, imbriqués les uns dans les autres (32).

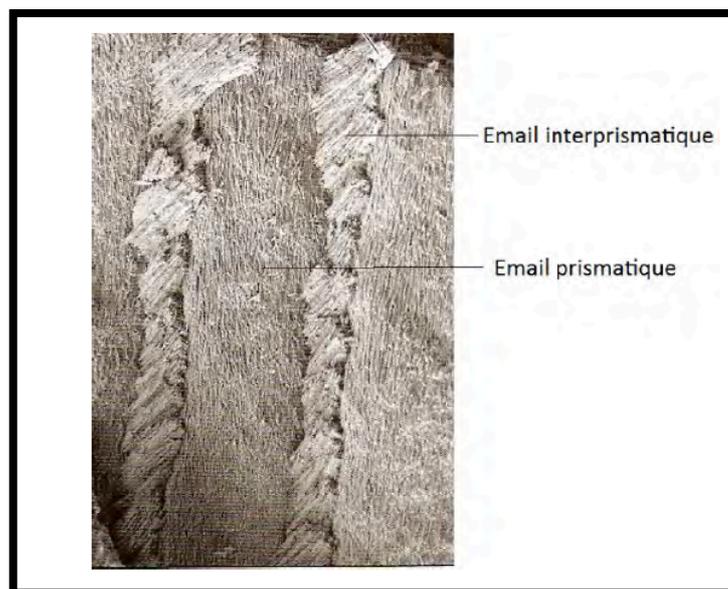


Figure 9 : Email prismatique et interprismatique, orientation différente des cristaux (33)

Formation

La formation de l'émail est appelée amélogénèse (figure 10). Elle se déroule en 3 étapes : pré-sécrétion, sécrétion et maturation.

A la phase pré-sécrétoire les améloblastes se différencient, changent de polarité, développent un complexe jonctionnel à leur sommet, et assemblent un appareil de synthèse de protéines.

Lors du stade sécrétoire, les améloblastes produisent et libèrent des protéines qui contribuent à former la matrice de l'émail, chargées de diriger la croissance d'apposition d'émail qui sera ensuite minéralisée partiellement avec la formation des cristaux d'hydroxyapatite.

A la phase de maturation, les améloblastes modifient leur morphologie pour remplir les fonctions de résorption et de minéralisation de la matrice. (34)

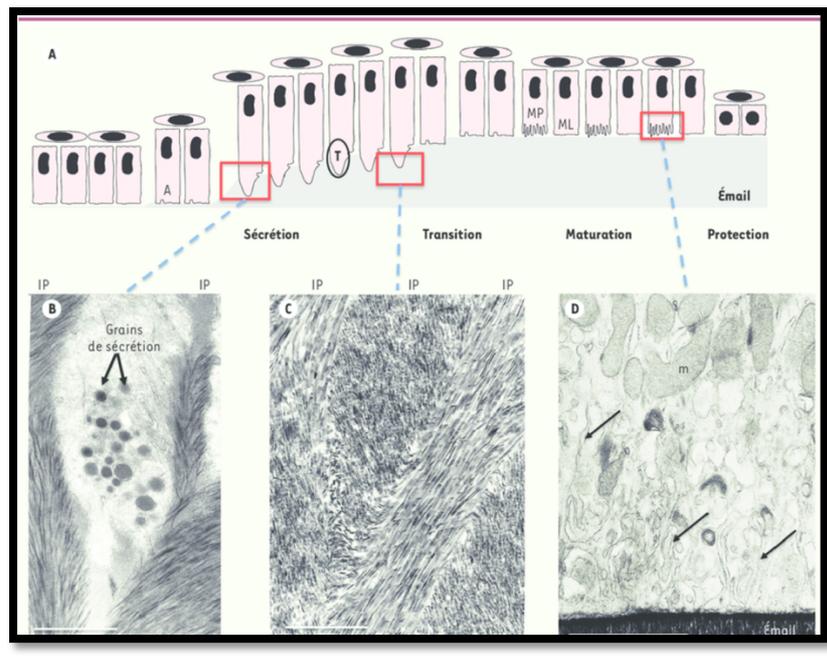


Figure 10 : Le processus d'amélogénèse (35)

b) La dentine

Définition : La dentine constitue la masse centrale de la dent. Elle est recouverte par l'émail au niveau de la couronne et par le cément au niveau de la racine. Elle est parcourue par de fins canalicules ou tubulis qui contiennent des prolongements de la pulpe.

Plusieurs dentines sont distinguées en fonction de leur période de formation. La dentine initiale ou primaire qui se modifie tout au long de la vie pour former la dentine secondaire et en cas d'agression, une dentine tertiaire se forme (36).

Composition : Bien que plus minéralisée que l'os, elle l'est nettement moins que l'émail : environ 70% de matière minérale (cristaux d'hydroxyapatite, et des ions de carbonates, sulfates, fluor, chlore, sodium), 20% de matières organiques (protéines collagéniques, non collagéniques, protéoglycanes, facteur de croissance) et 10% d'eau (36).

Formation : La dentinogenèse représente le processus d'élaboration de la dentine par les odontoblastes.

A la fin du stade de cloche, les odontoblastes se différencient. Un arrêt de la prolifération cellulaire est observé en premier lieu. S'en suit une augmentation de la taille des cellules, qui s'ancrent par leur membrane plasmique aux fibrilles d'ancrage présentes à la face ectomésenchymateuse de la membrane basale : elles sont appelées pré-odontoblastes.

Puis les pré-odontoblastes se différencient en odontoblastes, et commencent à se polariser. Les odontoblastes possèdent un pôle basal, et un pôle apical sécréteur d'où apparaît ensuite un prolongement odontoblastique, duquel se libèreront des vésicules de sécrétions.

Une fois la couche odontoblastique édifiée, les odontoblastes se différencient sur le plan fonctionnel et synthétisent les composants de la prédentine. Une fois sécrétée, la prédentine subit un phénomène de maturation puis se minéralise dans la partie la plus éloignée du corps cellulaire. Cette première couche de dentine est nommée « manteau dentinaire ». Les ions phosphate et calcium sont fournis par les vésicules matricielles issues du prolongement odontoblastique (36).

La minéralisation est débutée par des protéines non collagéniques qui se fixent sur les fibres de collagène et organisent le dépôt d'hydroxyapatite à l'intérieur et à la surface des fibres. Les odontoblastes produisent de nombreuses protéines non collagéniques notamment les Siblings qui sont au nombre de 5 : la sialophosphoprotéine dentinaire, la phosphoprotéine matricielle dentinaire-1, la sialoprotéine osseuse, l'ostéopontine (OPN) et la phosphoglycoprotéine extracellulaire matricielle. Trois siblings favorisent la minéralisation de la matrice et 2 la régulent négativement : OPN et phosphoglycoprotéine extracellulaire matricielle.

La matrice dentinaire, une fois déposée puis remaniée est minéralisée pour former la dentine. Cela signifie que vont être déposés sur la matrice des sels minéraux qui sont essentiellement sous forme d'hydroxyapatite carbonatée (36).

c) Le ciment

Définition : Le terme ciment fait référence l'ensemble des tissus conjonctifs minéralisés trouvés au niveau de la surface externe de la racine dentaire. Il appartient à deux unités fonctionnelles, la dent et le parodonte, et constitue avec l'os le point d'attache de base du ligament parodontal.

Le ciment recouvrant la racine dentaire assure la fixation de la dent à l'os alvéolaire. C'est la zone où les fibres de collagène du ligament parodontal sont insérées à travers les fibres de Sharpey. Il protège la dentine au niveau de la racine et fait jonction avec l'émail au niveau du collet via la jonction amélo-cémentaire. Il s'agit d'un tissu avasculaire, juxtaposé en continu, notamment dans la région apicale.

Selon la teneur en cellules et en fibres, il existe plusieurs types de ciment (*figure 11*). Par conséquent, les dents sont composées de ciment acellulaire afibrillaire (CAA) au niveau de la jonction amélocémentaire, de ciment acellulaire à fibre extrinsèque (CAFE) au niveau des zones cervicales et moyennes des racines, ou en direction apicale sur les dents antérieures, de

cément cellulaire à fibre intrinsèque (CCFI) dont la fonction est de réparer les pertes de substance radiculaire, de cément acellulaire à fibre intrinsèque (CAFI) (37).

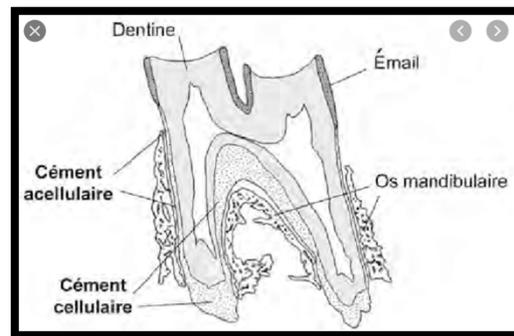


Figure 11 : Coupe longitudinale d'une molaire de gazelle montrant la localisation des différents types de cément et des autres composants de la dent (39).

Composition :

La composition du cément est équivalente à celle des os, dont une trame organique, constituée de fibres de collagène (20 à 25%), de phase minérale, formée par des cristaux d'hydroxyapatite (60 à 65%) et d'eau (10 à 12%) (38).

Formation : La formation des racines ou radiculogenèse est le développement de l'organe pulpo-dentinaire radiculaire. Elle est étroitement liée à la cémentogenèse ou formation de cément dentaire.

Ce n'est que lorsque la couronne est formée, que les épithéliums adamantin interne et externe (EAI et EAE) qui forment la gaine épithéliale de Hertwig, s'accolent avant le début de la radiculogenèse.

Lorsque la gaine épithéliale se détériore, les cémentoblastes se différencient à partir des cellules folliculaires, pour former le cément acellulaire.

Ils sécrètent de fines fibrilles de collagène perpendiculaires à la surface de la racine, le long de la surface de la dent, avant de migrer loin de celle-ci. Au fur et à mesure que les cémentoblastes reculent, du nouveau collagène est déposé, permettant ainsi un allongement et un épaissement des faisceaux de fibre précédents. Des protéines non collagéniques (sialoprotéine osseuse et l'ostéocalcine) sont également sécrétées.

Le cément acellulaire possède une matrice sécrétée par les cémentoblastes, formée de protéines et de fibres. Lorsque la minéralisation commence, les cémentoblastes s'éloignent du cément, et les fibres restantes le long de la surface finiront par entrer dans le ligament parodontal en développement.

Le cément cellulaire se développe lorsque la plus grande partie de la dent est formée et après entrée en contact avec une dent sur l'arcade opposée. Ce type de cément est formé autour des faisceaux de fibres du ligament parodontal. Les cémentoblastes formant le cément cellulaire sont piégés dans le cément qu'elles produisent.

La cémentogenèse :

1. Fragmentation de la gaine de Hertwig (GEH),
 2. Colonisation de la surface dentinaire radiculaire par des cellules du FF qui viennent se différencier en cémentoblastes (Cb),
 3. Ces cémentoblastes vont assurer la synthèse de la matrice du ciment,
 4. La minéralisation de fait sur le même mode que celui du tissu osseux. Bien que la majeure partie du ciment se forme en même temps que la racine, il s'appose tout au long de la vie.
- Un premier ciment, acellulaire ou fibrillaire se dépose sur la première moitié de la racine Un second ciment, cellulaire se dépose sur la seconde moitié de la racine (37)

d) L'os alvéolaire

Définition : L'os alvéolaire fait partie des os maxillaire et mandibulaire constituant et supportant les alvéoles dentaires. Les procès alvéolaires se forment avec le développement et l'éruption des dents. Cette zone charnière est le lieu d'insertion des fibres de Sharpey. Par conséquent, il joue un rôle clé dans l'ancrage des dents (40).

Composition : Le tissu osseux est un tissu conjonctif hautement spécialisé, composé d'une matrice osseuse, formée d'une partie organique (collagène de type I) et d'une partie minérale (cristaux d'hydroxyapatite de calcium), et de cellules osseuses (39).

Formation : Il est formé de dépôts continus parallèles à l'alvéole dentaire. Le développement de l'os alvéolaire est étroitement lié au développement du système d'attache de la dent. Il se remodèle au cours de différents épisodes d'éruption dentaire (24).

À la fin du deuxième mois de la vie intra-utérine, parallèlement à la formation du ciment primaire de la racine, l'os alvéolaire vient se déposer contre la paroi de l'alvéole et réduit l'espace entre dent et paroi, ne laissant subsister que la place du ligament parodontal.

Ce nouvel os est formé d'ostéoblastes qui sont des cellules conjonctives dérivées des fibroblastes du follicule dentaire. Ils sécrètent d'abord la matrice ostéoïde non minéralisée, puis, après émission de vésicules matricielles, ils vont assurer la minéralisation de la trame par des cristaux d'apatite.

Parallèlement à cette édification osseuse, les fibres collagènes du futur ligament parodontal s'insèrent dans le tissu osseux, formant des bandes fibreuse perpendiculaire à la surface osseuse et similaire à celle du ciment primaire. En effet, ce nouvel os subit alors un remodelage permanent, avec alternance de résorption osseuse par des ostéoclastes et d'édification osseuse par de nouveaux ostéoblastes issus du follicule dentaire. Ces modifications permanentes de la structure osseuse peuvent expliquer un certain nombre de constatations. Le développement de l'os alvéolaire dépend de la présence de dents.

La formation du tissu osseux comprend 2 étapes : la production de la matrice extracellulaire (MEC) et sa minéralisation. Les ostéoblastes synthétisent une MEC non minéralisée (tissu ostéoïde). Ensuite, la minéralisation produit au niveau du front de minéralisation : les ostéoblastes produisent des vésicules matricielles, réservoirs de phosphatase alcaline et d'ion, qui sont déchargées dans le milieu extracellulaire, et la minéralisation est initiée en favorisant les concentrations locales de phosphate et de calcium.

e) Le ligament parodontal

Définition : Le ligament parodontal est un espace conjonctif délimité par la paroi osseuse alvéolaire, et la paroi cémentaire. C'est un système ligamentaire unique dans le corps, puisqu'il relie deux tissus durs : le ciment et l'os alvéolaire. C'est un tissu vascularisé et peut être utilisé comme réservoir pour les cellules souches. Le développement du ligament débute avec l'édification radriculaire, avant l'éruption dentaire (24).

Composition : Il est principalement composé de fibres de collagène de type I et de substance fondamentale.

Formation : Il est dérivé des fibroblastes du follicule dentaire. Initialement, l'espace entre le ciment et l'os est occupé par du tissu conjonctif désorganisé, peuplé de faisceaux courts de fibres collagènes tendus de la surface de l'os au ciment. Cela crée la connexion initiale entre les dents et l'os. Ensuite, l'attache se métamorphose en raison des mouvements suscités par l'éruption dentaire et par l'entrée en fonction de la dent.

Avant l'éruption, la crête de l'os alvéolaire était plus haute que la jonction émail-cément et les fibres ligamentaires étaient orientées obliquement. Lors de l'éruption, la crête alvéolaire et la jonction émail-cément sont au même niveau. Les fibres du ligament sont alors horizontales, au-dessous des fibres libres de la gencive. Lorsque la dent entre en fonction, la crête alvéolaire est plus basse que la jonction émail-cément.

Au fur et à mesure de leur formation, les extrémités des fibres de collagène sont incluses dans le ciment et l'os alvéolaire en développement et constituent les fibres de Sharpey (40).

C. Les phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines (ALP) sont un groupe d'enzymes glycoprotéiques, ancrées à la surface membranaire, qui catalysent l'hydrolyse des phosphoesters en phosphate inorganique.

L'ALP possède 4 isoenzymes, dont 3 sont spécifiques des tissus intestinaux, du tissu placentaire et des cellules germinales. Une autre isoenzyme, la phosphatase alcaline tissulaire non spécifique (TNSALP) se trouve principalement dans les os, le foie et les reins, mais également dans d'autres types de cellules. C'est cette dernière qui entre en jeu dans l'HPP.

La TNSALP est une phosphomonoestérase, elle ôte un groupement phosphate à plusieurs substrats intervenant dans le métabolisme du calcium, en particulier le pyridoxal-5'-phosphate (PLP), la phosphoséthanolamine (PEA), le pyrophosphate inorganique (PPi) (*figure 12- figure 13*).

L'expression des isoenzymes de TNSALP est depuis longtemps associée aux cellules des tissus minéralisant tels que le cartilage, les os et les dents. TNSALP joue un rôle crucial dans la promotion de la minéralisation en augmentant la disponibilité locale de phosphate (P_i) nécessaire à la formation de cristaux d'hydroxyapatite ainsi qu'en limitant la concentration de l'inhibiteur de calcification pyrophosphate inorganique (PP_i). Ainsi, le TNSALP maintient un rapport P_i / PP_i propice à la minéralisation.

Elles jouent un rôle important dans la minéralisation osseuse, et dans la production de tissu osseux et cartilagineux (41).

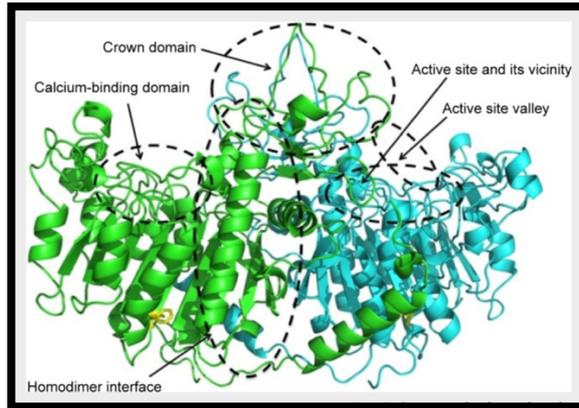


Figure 12 : Structure et sites de mutation du TNSALP (42)

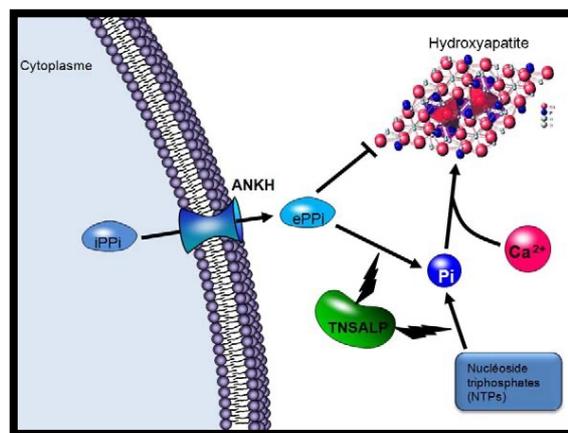


Figure 13 : Rôle de la phosphatase alcaline dans la minéralisation de la matrice osseuse par dépôt de cristaux d'hydroxyapatite (43). Les phosphates inorganiques (Pi) sont générés par la phosphatase alcaline non spécifique (TNSALP) par déphosphorylation des pyrophosphates inorganiques extracellulaires (ePPI) ou des nucléosides triphosphates (NTPs).

a) La phosphoséthanolamine (PEA)

La phosphoséthanolamine a un taux d'excrétion urinaire augmenté dans l'HPP. C'est un marqueur qui peut être utilisé pour diagnostiquer la maladie, mais, en raison d'un taux augmenté dans le cas de maladies osseuses métaboliques, c'est un indicateur non pathognomonique (3).

b) Le phosphate de pyridoxal ou pyridoxal-5'-phosphate (PLP)

Le phosphate de pyridoxal est la principale forme de cofacteur de la vitamine B6. TNSALP déphosphoryle le PLP en pyridoxal (vitamine B6), qui peut traverser la barrière hémato-méningée et pénétrer dans le système nerveux central, où il joue un rôle de coenzyme dans la synthèse du GABA. Cet excès de PLP dans l'HPP entraînera une carence en vitamine B6, responsable de troubles neurologiques et de crises convulsives potentiellement mortelles (25).

c) Le pyrophosphate inorganique (PP_i)

Le pyrophosphate inorganique (PP_i) est composé de deux molécules de phosphate inorganique (P_i), ou P_i étant un composant essentiel pour l'initiation et la croissance des cristaux d'hydroxyapatites, qui forment les tissus minéralisés. TNSALP peut dé-phosphoryler PP_i en P_i, ce qui est nécessaire pour la minéralisation des tissus durs (44).

D. Physiopathologie de l'HPP :

Les mutations du gène codant pour la TNSALP entraînent une diminution de celle-ci dans le plasma, conduisant à l'accumulation de ses substrats PEA, PLP et PP_i. Particulièrement le PP_i, néfaste pour la minéralisation puisque l'augmentation du rapport extracellulaire PP_i/P_i ne fournit pas assez de P_i pour la formation des cristaux d'hydroxyapatites (44) (figure 14).

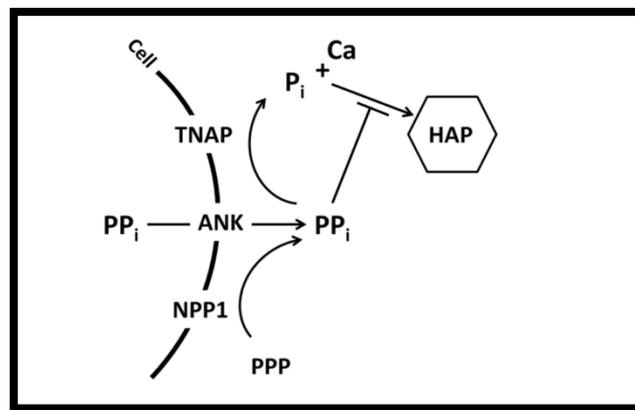


Figure 14 : Homéostasie du pyrophosphate dans l'espace extracellulaire (44)

Conclusion :

TNSALP étant déficiente dans l'HPP, elle ne remplit pas pleinement son rôle d'hydrolyse du PP_i pour fournir du P_i.

Par conséquent, une réduction de P_i entrainera une réduction du nombre de cristaux d'hydroxyapatite formés. Les tissus minéralisés étant formés d'hydroxyapatite, leur formation sera médiocre, et particulièrement les tissus osseux et dentaires. Cliniquement, cela se traduira dans l'HPP par des déformations rachitiques et osseuses et une inhibition de la minéralisation des tissus de la dent.

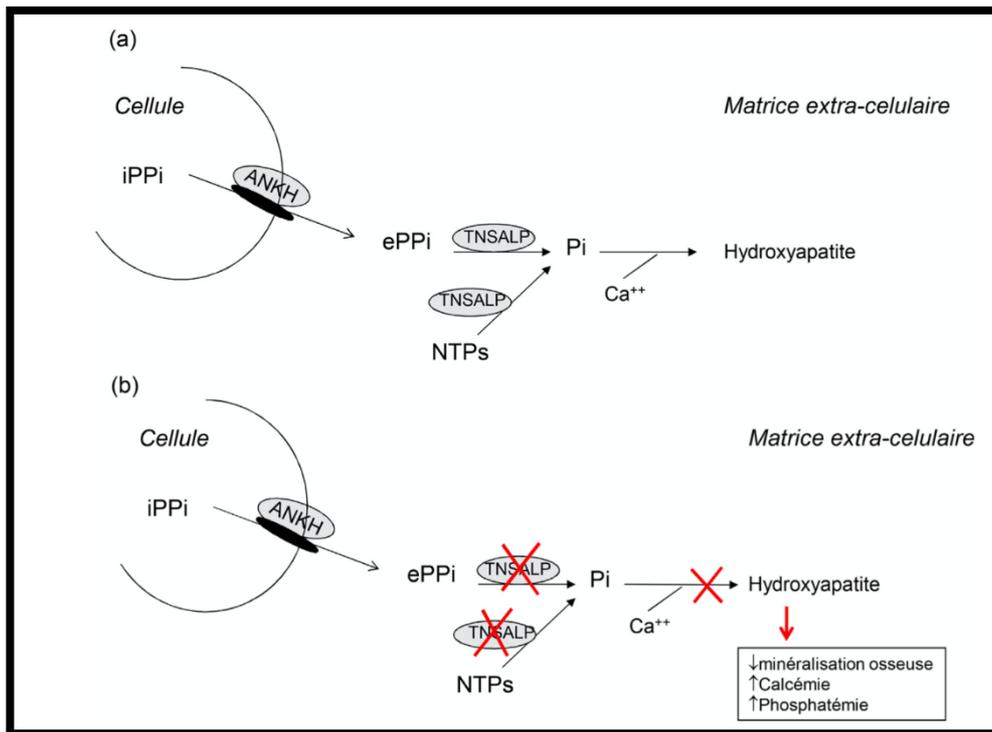


Figure 15 : Schéma du rôle de la phosphatase alcaline dans la minéralisation de la matrice osseuse par dépôt d'hydroxyapatite (5) . a) les phosphatases inorganiques (Pi) sont générés par la phosphatase alcaline non spécifique (TNSALP) par déphosphorylation des pyrophosphates inorganiques extracellulaire (ePPi) ou des nucléosides triphosphates (NTPs). b) le déficit en TNSALP va entrainer une accumulation de PPi, une diminution de la disponibilité de phosphate et sera à l'origine d'une diminution de la formation des cristaux d'hydroxyapatite avec défaut de la minéralisation osseuse

Le phosphate inorganique (P_i) est un composant de l'hydroxyapatite minérale (HAP), tandis que le pyrophosphate (PP_i) est un puissant inhibiteur de la précipitation et de la croissance des cristaux d'HAP. TNSALP hydrolyse le PP_i pour libérer du P_i créant des conditions propices à la minéralisation (figure 15).

E. Effets de l'hypophosphatasie sur le développement dentaire

TNSALP joue un rôle important dans le développement dentaire, et dans la minéralisation des tissus impliqués.

La minéralisation est en partie régulée par le rapport P_i/PP_i dans l'espace extracellulaire. Les tissus minéralisés de la dent sont soumis à l'homéostasie du phosphate inorganique pour un développement normal (45).

Dans l'hypophosphatasie, nous avons une accumulation extracellulaire de P_i ce qui perturbe la minéralisation des tissus durs dentaires. Toutes les formes d'HPP présentent des anomalies dentaires qui affectent tous les tissus minéralisés de la dent, à savoir l'émail, la dentine, le cément et l'os alvéolaire. L'atteinte est proportionnelle à la sévérité de la déficience de la phosphatase alcaline (46).

Nous allons maintenant voir le mécanisme d'action de la maladie sur chaque tissu dentaire :

a) Effet de l'HPP sur le ciment :

Avant le début de la cémentogenèse, la TNSALP est exprimée dans les odontoblastes et dans les ostéoblastes de l'os alvéolaire environnant. Mais le follicule dentaire, précurseur du ligament parodontal, et contenant les précurseurs des cémentoblastes, ne possède pas de TNSALP. L'expression de TNSALP dans le follicule dentaire débute lors du début de la formation du ciment. Plus particulièrement, elle s'exprime en grande quantité au niveau des améloblastes les plus cervicaux, qui permettront la formation du ciment acellulaire afibrillaire. Ainsi que durant toute la formation du ciment. Il existe un lien direct entre le début de la formation du ciment et l'induction de TNSALP (47).

TNSALP est requise pour la l'initiation de la formation du ciment acellulaire.

Une expérience a été réalisée en utilisant 2 souris, à savoir une souris témoin WT et une souris présentant une perte de fonction TNSALP, la souris *Alpl*^{-/-}, comparable à un patient atteint d'HPP (44) (*figure 16*). Au jour 14 et 26, la souris WT présente une couche de ciment continue et uniforme, qui recouvre la dentine radicaire (A, C). En revanche, chez la souris *Alpl*^{-/-}, il n'y a pas de ciment et le ligament parodontal est en contact direct avec la dentine (B,D). En outre, l'expérience s'est concentrée sur les marqueurs cémentaires, la sialoprotéine osseuse (BSP) et l'ostéopontine (OPN), présents dans le ciment cellulaire. Par conséquent, une coloration significative de BSP et OPN a été observée chez la souris témoin (E,G) tandis qu'aucune coloration n'a été observée chez la souris HPP (F,H), indiquant l'absence de ciment.

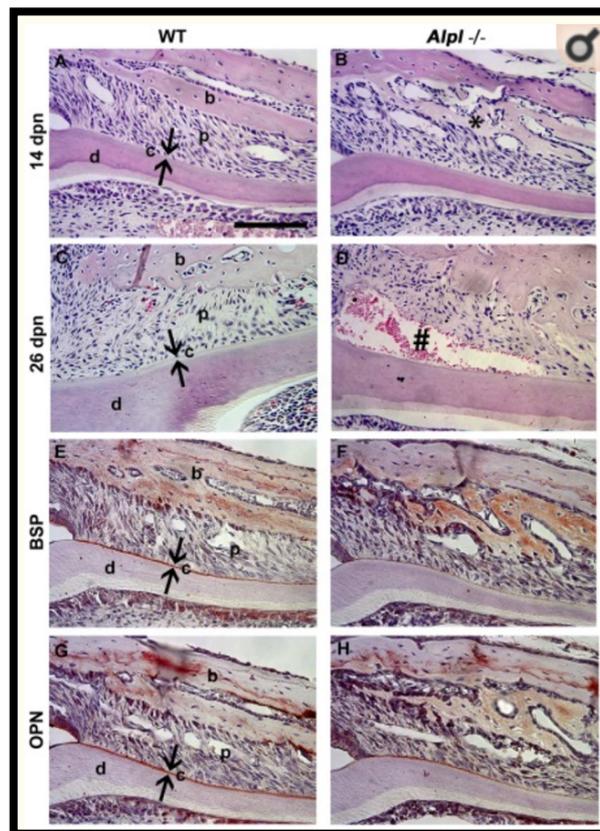


Figure 16 : La perte de fonction TNSALP chez la souris *Alpl*^{-/-} perturbe la minéralisation (44).

La perte de fonction TNSALP chez la souris $Alpl^{-/-}$ perturbe la formation du cément acellulaire et conduit à un mauvais ancrage de la dent à l'alvéole dentaire (*figure 17*).

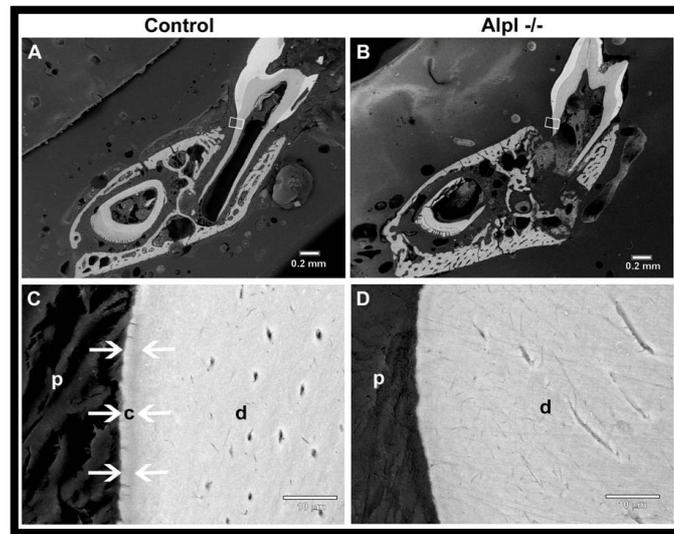


Figure 17 : Absence de cément acellulaire sur les surfaces radiculaires des molaires $Alpl^{-/-}$ (44) . d dentine, c cément acellulaire, p ligament parodontal

Nous avons vu que la formation de cément acellulaire est inhibée chez la souris $Alpl^{-/-}$. Mais, en ce qui concerne le cément cellulaire, sa production est également perturbée, puisque sa matrice est produite en plus grande quantité. Elle recouvre une plus grande partie de la racine, allant au-delà de la limite normale sur l'apex de la dent bien que dans un état cémentoïde hypominéralisé. Les hypothèses incluent une réponse fonctionnelle du cément cellulaire à la mauvaise fixation parodontale de la dent, soulignant une régulation différente du développement de ces tissus (47).

La perte de la fonction TNSALP chez la souris $Alpl^{-/-}$ provoque une aplasie du cément acellulaire et une augmentation quantitative de cément cellulaire.

Chez l'Homme, la mutation du gène ALPL dans l'HPP perturbe le développement du cément.

Cela se traduit cliniquement par un cément acellulaire hypominéralisé et hypoplasique. Ce manque de cément cause alors une perte d'attache de la dent à son alvéole et est responsable de la mobilité dentaire précoce et de la perte prématurée de la dent temporaire et/ou permanente (48) (49) (50) (51) (*figure 18 - figure 19 - figure 20*).

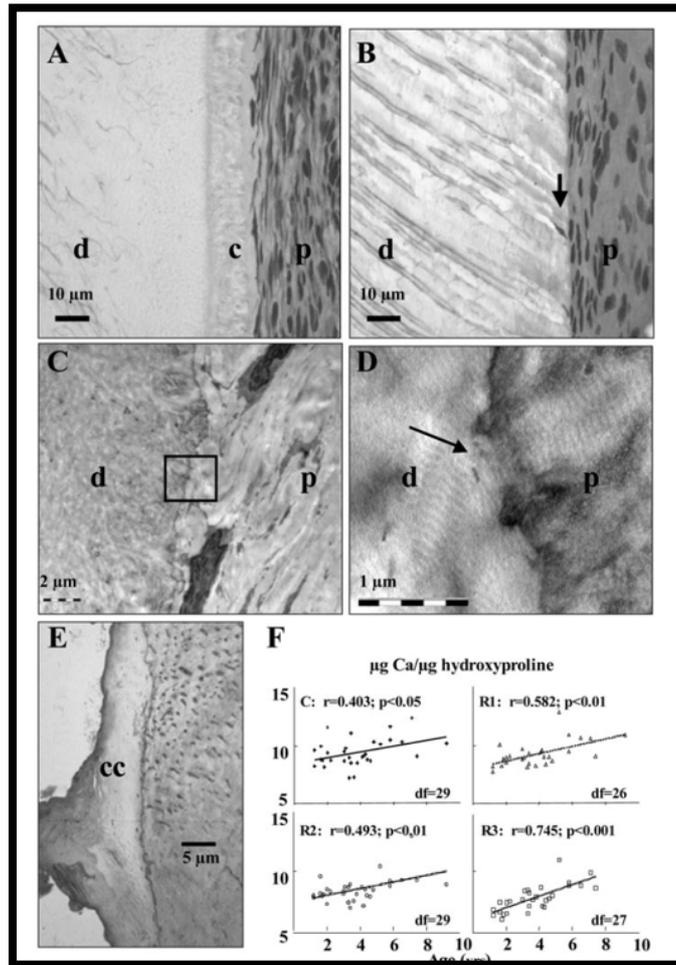


Figure 18 : Aspect microscopique de l'interface dentaire-parodontale dans le HPP et les échantillons de contrôle (A-E) (49)
 Microscopie optique d'un contrôle (A) et d'une dent HPP (B). On note l'absence de ciment acellulaire (c) dans le HPP.
 Sur la coupe (E) on voit le ciment cellulaire (cc) autour de l'apex d'une dent HPP.

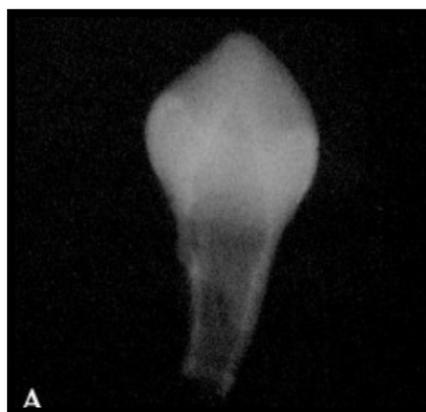


Figure 19 : Radiographie d'une canine temporaire exfoliée d'un patient atteint d'HPP (52).

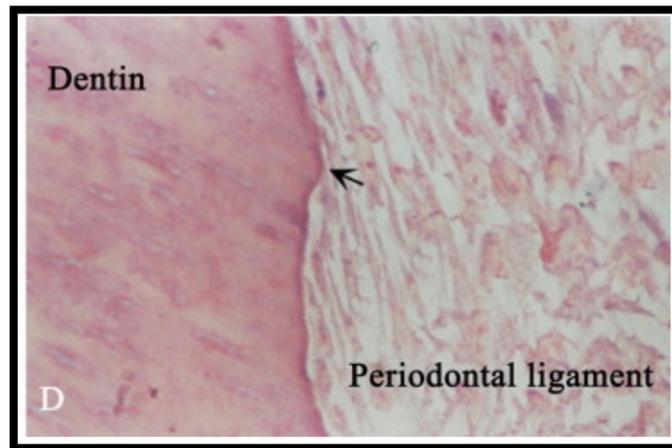


Figure 20 : Coupe histologique d'une canine temporaire exfoliée d'un patient atteint d'HPP (52). La coupe histologique révèle l'absence de ciment. Les fibres ligamentaires parodontales sont directement connectées à la dentine sous-jacente.

Conclusion :

L'induction de TNSALP coïncide avec l'initiation de la formation du ciment acellulaire. Une perte de fonction TNSALP provoque une aplasie du ciment acellulaire.

Cliniquement cela se traduit par une mobilité dentaire précoce et une perte prématurée de la dent temporaires et/ou définitive.

b) Effet HPP sur la dentine

Une étude s'est concentrée sur le rôle de la TNSALP dans la dentinogenèse (53).

La perte de phosphatase alcaline conduit à des défauts de minéralisation de la dentine radiculaire.

TNSALP est fortement exprimée dans les odontoblastes et son induction coïncide avec la polarisation cellulaire, la sécrétion de prédentine et la minéralisation en dentine.

Cette expression est maintenue tout le long de la formation de la couronne et des racines.

Chez la souris HPP, les défauts dentinaires varient d'une minéralisation retardée dans le cas le plus léger, à l'arrêt de la minéralisation de la matrice du manteau dentinaire au niveau de la racine, au manque de dentine circumpulpaire et aux défauts de différenciation des odontoblastes dans les manifestations les plus graves.

On constate que la dentine radiculaire est plus affectée que la dentine coronaire, ce qui peut être dû à une différence de composition matricielle entre ces 2 localisations.

De même, la phase de minéralisation de la matrice du manteau dentinaire est très sensible aux perturbations du processus de minéralisation. Parce que les foyers ne peuvent pas fusionner avec un front de minéralisation cohérent, la dentinogenèse circumpulpaire est gravement affectée, conduisant à des pulpes élargies, à de calcifications intrapulpaire dans les dents atteintes d'HPP (figure 20).

Cette étude a spécifiquement révélé que la réduction du PPi pendant la dentinogenèse est nécessaire pour la différenciation des odontoblastes, la sécrétion de la matrice dentinaire et la minéralisation de la matrice de la prédentine.

En conclusion, TNSALP a plusieurs rôles dans la biominéralisation de la dentine, y compris la fourniture de phosphate ionique pour la minéralisation, la clairance du PP_i, la déphosphorylation de l'OPN qui inhibe la minéralisation, et la participation au transfert ionique. Cependant, l'élimination du PP_i semble être le facteur le plus important contribuant à la minéralisation de la dentine (51) (53) (54).

Cliniquement, on peut retrouver chez les patients atteints d'HPP :

- Une hypominéralisation dentinaire
- Des anomalies de couleur et de structure dentinaire
- Des cavités pulpaire élargies
- Des longueurs radiculaires réduites et des racines dysmorphiques
- Le retard de la dentinogenèse se traduit par une largeur anormale de la prédentine, responsable d'une oblitération pulpaire et une abondance de dentine interglobulaire.

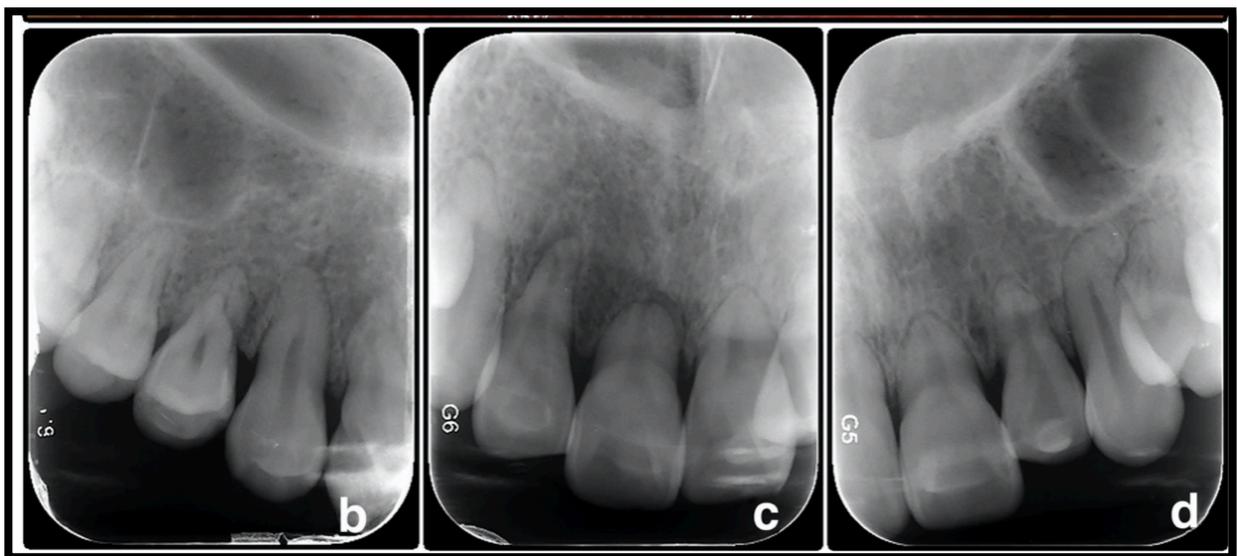


Figure 21 : Radiographies rétrolavéolaires du secteur antérieur maxillaire d'une patiente de 27 ans atteinte d'odontohypophosphatasie montrant que les racines sont très courtes (55).

Conclusion :

TNSALP joue un rôle dans la bio-minéralisation de la dentine.

Par conséquent, la baisse d'activité de TNSALP dans l'HPP peut entraîner une hypominéralisation, des anomalies de couleur et structure, des racines courtes et dysmorphiques, un élargissement de la cavité pulpaire, et une oblitération de la pulpe dentaire.

c) Effet d'HPP sur l'émail :

L'expression de TNSALP a été retrouvée au stade de maturation des améloblastes et au niveau du Stratum Intermedium (SI) tout le long de l'amélogenèse. Le stade de maturation se traduit par l'élimination des protéines matricielles pour favoriser le transport des ions minéraux, augmentant ainsi la largeur et l'épaisseur des cristaux d'HA, et réalisant la minéralisation tissulaire.

Par conséquent, TNSALP joue un rôle dans la maturation de l'émail et la minéralisation de la matrice de l'émail (56) (57).

Dans l'HPP, la baisse de TNSALP interfère avec le processus de maturation et de minéralisation de l'émail, et conduit cliniquement à des anomalies de structure et de couleur, à un émail hypoplasique et hypominéralisé, et à une sensibilité accrue aux caries dentaires (52) (58) (59) (*figure 22 – figure 23 – figure 24*).



Figure 22 : Photographie intrabuccale d'un patient de 10 ans présentant une HPP de l'enfant, révélant un émail hypoplasique, avec expositions dentinaires sur les dents permanentes antérieures maxillaires et mandibulaire (58).



Figure 23 : Vue intra-orale d'un patient de 18 mois, diagnostiqué HPP montrant une hypominéralisation amélaire sur ses molaires temporaires (59).



Figure 24 : Photographie intra-buccale montrant un défaut d'émail chez un enfant de 6 ans atteint d'HPP (52).

Conclusion :

TNSALP joue un rôle dans la maturation de l'émail et dans la minéralisation de la matrice amélaire.

Les conséquences cliniques sont un émail hypoplasique et/ou hypominéralisé, des anomalies de couleur et de structure et une sensibilité accrue aux lésions carieuses.

d) Effet sur l'os alvéolaire

La TNSALP est nécessaire à la croissance des cristaux d'hydroxyapatite qui forment l'os alvéolaire et sa minéralisation via les vésicules matricielles. Par le même mécanisme expliqué ci-dessus pour les autres tissus dentaires, la perte de la fonction TNSALP chez la souris HPP affecte sa formation et sa composition, provoquant ainsi une hypominéralisation et une diminution de sa hauteur.

De plus, cette désorganisation est accentuée par un nombre d'ostéoclastes augmenté chez la souris HPP, contribuant également à cette anomalie qualitative et quantitative (60).

Les résultats d'études sur des patients souffrant d'hypophosphatasie indiquent que la TNSALP n'est pas nécessaire pour la phase initiale de minéralisation osseuse, mais qu'elle est nécessaire pour la croissance des cristaux d'hydroxyapatite (61).

L'hypominéralisation et la réduction de la hauteur de l'os alvéolaire contribuent, avec les anomalies de ciment, à la perte prématurée des dents (52) (57) (60) (61) (62) (figure 25).

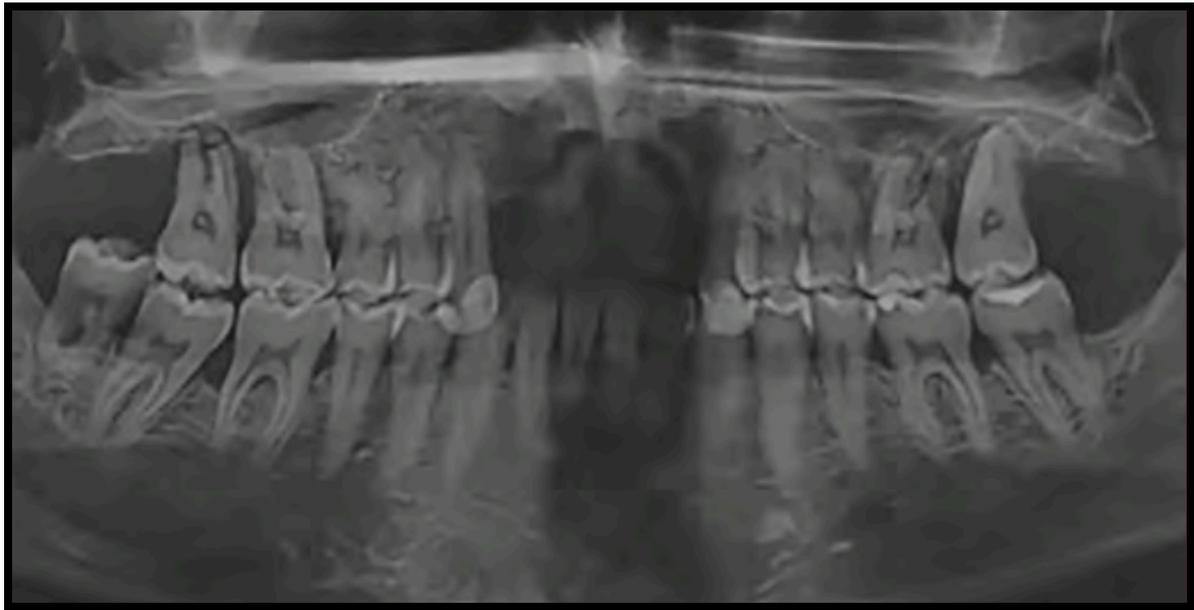


Figure 25 : Radiographie panoramique d'un adulte de 37 ans atteint d'HPP, celui-ci une alvéolyse horizontale généralisée et des lésions infra-osseuses et inter-radicales (4)

Conclusion :

TNSALP est requis pour la croissance des cristaux d'hydroxyapatite et la minéralisation osseuse.

La perte de fonction TNSALP dans l'HPP est responsable d'hypominéralisation et d'une réduction de la hauteur de l'os alvéolaire, contribuant à la perte prématurée des dents.

CONCLUSION

	<u>Les conséquences bucco-dentaires de l'HPP</u>
Os alvéolaire	Hypominéralisation Alvéolyse
Cément	Cément acellulaire hypominéralisé et hypoplasique Mauvais ancrage de la dent à son alvéole Perte précoce et spontanée de la dent temporaire (avant l'âge de 3 ans) et/ou permanente Racine courte
Dentine	Hypominéralisation Anomalies de structure et de couleur Retard de formation de dentine Production excessive de dentine, à l'origine d'oblitération pulpaire Pulpe dentaire élargie Racines courtes et dysmorphiques Taurodontie
Email	Email hypoplasique et hypominéralisé Anomalies de structures et de couleur Caries fréquentes

Tableau 2 : Conclusion : les conséquences bucco-dentaires de l'HPP

III. Diagnostic de l'HPP.

Ici, nous nous concentrerons sur le diagnostic de l'HPP d'un point de vue dentaire.

Les signes bucco-dentaires sont présents à tous les âges et stades de la maladie. Le principal motif de consultation est généralement la mobilité dentaire, ou la perte précoce des dents temporaires.

Le questionnaire médical est un outil de diagnostic important et permet de déceler des antécédents de fractures, ou une perte précoce des dents temporaires dans l'enfance (63) (64). L'examen clinique est essentiel au diagnostic de la maladie tout comme la radiographie et l'imagerie et cela à tous les âges de la vie (65).

Au niveau dentaire, la radiographie panoramique et la radiographie rétro-alvéolaire sont essentielles au diagnostic devant une suspicion d'HPP. Le cône-beam (CBCT) est un élément de diagnostic supplémentaire utile. Les évaluations varieront en fonction de l'âge du patient et de la situation clinique du patient. Le CBCT est considéré comme un avantage potentiel pour les cas impliquant des anomalies structurelles ou éruptives. L'examen radiologique peut confirmer l'absence de certaines dents, les signes de mobilité dentaire, notamment l'alvéolyse osseuse associée, ainsi que l'absence de rhizolyse sur les dents mobiles. Il peut également détecter les anomalies des tissus dentaires.

Il faudra apprécier la longueur radiculaire des dents, raccourcies dans l'HPP, ainsi que des racines pouvant être dysmorphiques. Nous pouvons également évaluer la taille des chambres pulpaires, élargies, l'oblitération de la pulpe due à des anomalies de la dentinogenèse, ainsi que la présence de lésions carieuses (52).

A. Signes cliniques et radiologiques

Les signes bucco-dentaires sont présents dans toutes les formes de l'hypophosphatasie et sont un des signes précoces de l'histoire naturelle de la maladie.

a) Manifestations cliniques bucco-dentaires chez l'enfant et l'adolescent

- Mobilité et perte précoce des dents temporaires avant l'âge de 3 ans

La mobilité précède l'exfoliation des dents. On observe une impression d'allongement de la couronne clinique de la dent mobile du fait du déplacement en direction apicale du parodonte. C'est cette mobilité dentaire précoce qui pousse la famille de l'enfant à consulter (4) (figure 26).



Figure 26 : Vue clinique d'un enfant de 3 ans présentant une hypophosphatasie avec une perte précoce de la 71 et la mobilité de la 81 avec impression d'allongement de la dent mobile (4)

La perte précoce des dents temporaires est un signe d'appel qui est présent dans toutes les formes de la maladie, et quel que soit l'âge d'apparition des premiers symptômes. L'enfant perd sa dent avec une racine intacte, non rhizalisée et en dehors de tout contexte inflammatoire, infectieux ou traumatique (28) (figure 27- figure 28 – figure 29).



Figure 27 : Patient de 3 ans, vue intrabuccale montrant l'extrusion de son incisive temporaire maxillaire 61, cette incisive a été exfoliée 1 mois plus tard, on note l'absence de résorption radiculaire (50).



Figure 28 : Vue intrabuccale d'un patient de 4 ans présentant une forme infantile d'HPP, à droite 2 incisives inférieures tombées à l'âge de 2 ans, on note les racines courtes intactes (59).



Figure 29 : Radiographie rétro-alvéolaire des incisives mandibulaires d'une patiente de 20 mois atteinte d'HPP, montrant une perte osseuse importante de 71 et 81 et une absence de résorption radiculaire associée (55).

- Anomalies de structure :

On peut retrouver chez les patients atteints d'HPP les signes cliniques listés plus haut, notamment :

- Anomalies structurelles de l'émail : émail hypoplasique, et anomalies de couleur (*figure 30*)



Figure 30 : Vue occlusale maxillaire d'un garçon de 18 mois diagnostiqué avec un HPP périnatal de type sévère, 54 et 64 présentent des signes d'hypominéralisation (60).

- Défauts dentinaires responsables de pulpe dentaire élargie et d'anomalies structurelles (figure 31- figure 32)



Figure 31 : Radiographie retro-alvéolaire de 74 d'un patient de 6 ans atteint d'HPP. On note la présence d'une chambre pulpaire élargie (66).



Figure 32 : Radiographie panoramique d'un patient de 14 ans , révélant une éruption retardée de plusieurs dents permanentes, des chambres pulpaires élargies et une dentine fine (67)

- Anomalies de l'anatomie radiculaires : des racines courtes et coniques (*figure 33*)



Figure 33 : Radiographie panoramique d'un enfant en denture permanente atteint d'HPP. (52) L'examen radiographique révèle des racines courtes coniques nettes et une hauteur osseuse alvéolaire réduite. On remarque également l'absence des dents temporaires.

- Alvéolyses et résorptions de l'os alvéolaire (*figure 34 – figure 35*):



Figure 34 : Radiographie rétroalvéolaire d'un patient atteint d'HPP, montrant la perte de l'incisive inférieure, le traitement endodontique et l'attelle des incisives restantes, avec perte généralisée de l'os alvéolaire (67).

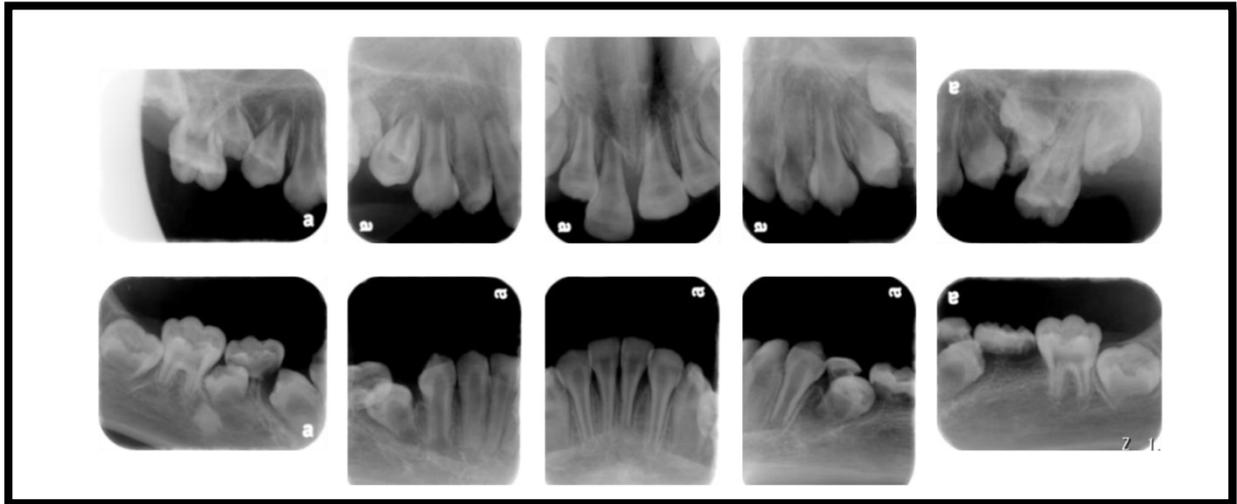


Figure 35 : Radiographies rétroalvéolaires d'un patient de 11 ans , atteint d'HPP infantile (68) Un examen radiographique montre une forte résorption de l'os alvéolaire particulièrement au niveau de 11 et 31 On note également les racines courtes et les chambres pulpaire élargies.

b) Diagnostic bucco-dentaire différentiel

Plusieurs syndromes de fragilité osseuse peuvent être évoqués, devant les formes cliniques précédentes. Les atteintes dentaires et parodontales peuvent également être confondues avec certaines anomalies, comme les dysplasies dentinaires (28), et certaines parodontopathies (3) (16) (63). Les traumatismes dentaires peuvent être responsables de la perte des dents.

Le diagnostic différentiel de l'HPP dépend de l'âge auquel le diagnostic est envisagé (69).

- Ostéogenèse imparfaite :

L'ostéogenèse imparfaite (OI) est la pathologie qui ressemble le plus à l'HPP au cours des premières années de vie. Il s'agit de la maladie osseuse génétique la plus courante, avec environ 1 malade pour 10 000 à 20 000 personnes. Elle est caractérisée par des mutations des gènes du collagène de type I, conduisant à une fragilité osseuse et à divers degrés de troubles de la croissance.

Cliniquement, la densité osseuse minérale diminue, ce qui entraîne un risque accru de fractures. Le phénotype dentaire de l'OI est la dentinogenèse imparfaite (DI). Elle survient chez environ 50% des patients atteints d'OI. Les dents affectées sont souvent plus petites que la normale, avec des longueurs radiculaires diminuées. Elles présentent une coloration de bleu-gris à jaune-brun, avec des chambres pulpaire semblant oblitérées.

Il n'existe pas encore de test diagnostique de laboratoire mais plusieurs études montrent des niveaux accrus de phosphatase alcaline, à la différence de l'HPP (28) (67) (70) (71) (72) (73).

- Les maladies rares du système immunitaire

Ces maladies peuvent affecter le parodonte et entraîner une perte précoce des dents temporaires et permanentes, en particulier le syndrome de Papillon-Lefèvre (4) (28) (74).

C'est une maladie génétique rare, dont la prévalence est estimée à 1/1 000 000. Elle se caractérise par une kératodermie palmoplantaire diffuse, associée à une parodontopathie sévère, avec perte prématurée des dents temporaires et permanentes, associées à un érythème gingival. Le syndrome est causé par une mutation du gène codant pour la protéine cathepsine C, entraînant des anomalies des fonctions phagocytaires (75) (figure 36 – figure 37).

Il n'y a pas de kératose palmoplantaire dans l'HPP. La mesure de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline sérique est raisonnable pour le diagnostic différentiel avec le syndrome de Papillon-Lefèvre (73).



Figure 36 : Œdème et érythème gingival chez un patient présentant un syndrome de Papillon-Lefèvre (75)

Figure 37 : Hyperkératose palmoplantaire chez un patient présentant un syndrome de Papillon-Lefèvre (75)

- Rachitisme

Le rachitisme hypophosphatémique est un trouble osseux métabolique qui se manifeste par des perturbations musculo squelettiques, en particulier des membres inférieurs, des retards de croissance et des problèmes dentaires. Le rachitisme lié à l'X est la forme la plus courante de cette famille de troubles, avec une prévalence de 1/20 000.

Il s'agit d'une maladie congénitale, due à une faible concentration de phosphate dans le sang entraînant des défauts de minéralisation osseuse et dentaire. Le squelette devient mou (ostéomalacie) et le risque d'infection dentaire et de perte dentaire augmente. Les patients présentent également une atteinte cémentaire, des chambres pulpaires élargies. Le symptôme le plus courant de la maladie est la formation récurrente d'abcès au niveau des racines, en l'absence de caries (nécrose spontanée). Enfin, on peut observer une sensibilité accrue aux caries dentaires, une hypoplasie de l'émail et des retards d'éruption dentaire.

Le diagnostic différentiel s'établit à l'aide du dosage des phosphatase alcaline. Dans le cas du rachitisme, on constate une augmentation pathologique de la phosphatase alcaline à la différence de l'HPP (76) (77) (78) (79).

- Les parodontopathies

La maladie parodontale est une maladie infectieuse multifactorielle des tissus parodontaux, qui provoque une inflammation gingivale, des saignements gingivaux spontanés ou provoqués. Elle peut conduire à une perte d'attache et d'os alvéolaire, une mobilité dentaire et une perte des dents, dans le cas de la parodontite. C'est une maladie qui entraîne une destruction des tissus de soutien de la dent (80) (81) (82). La parodontite a plusieurs présentations cliniques distinctes, en fonction de l'âge d'apparition et du taux de progression de la maladie et sa cause principale est la plaque bactérienne qui se forme à la surface des dents.

La maladie parodontale peut être difficile à distinguer de l'HPP, dans la mesure où la perte osseuse alvéolaire peut coïncider avec une gingivite sévère. Cependant, l'inflammation gingivale est rare dans l'HPP (73).

En raison de la perte des dents, l'HPP peut être confondue avec la parodontite. Le diagnostic de laboratoire est un élément clef pour distinguer les 2 pathologies.

La parodontite prépubertaire (PP) est une maladie rare, estimée à 0,86% par Sweeney et coll. en 1987. Elle peut être généralisée ou localisée, affecter à la fois la denture temporaire et mixte et apparaître entre l'éruption des dents temporaires et la puberté. Elle se caractérise par une inflammation gingivale sévère, une perte osseuse rapide, une mobilité et une exfoliation dentaire (83) (84). Page et Coll ont décrit en 1983 deux sortes de PP, une forme localisée, caractérisée par une apparition dès l'âge de 4 ans et affectant certaines dents de la cavité buccale, et une forme généralisée, qui se retrouve chez l'enfant dès l'apparition des dents dans la cavité buccale, et chez qui toutes les dents temporaires sont atteintes (85).

- Dysplasies dentinaires :

La dysplasie dentinaire est une affection caractérisée par un défaut de formation de dentine. Notamment, la dysplasie dentinaire de type I, affectant les dents temporaires et permanentes, est caractérisée par une mobilité extrême des dents concernées et une exfoliation prématurée de celles-ci. Radiographiquement, on observe des racines tranchantes et coniques (86) (figure 38).

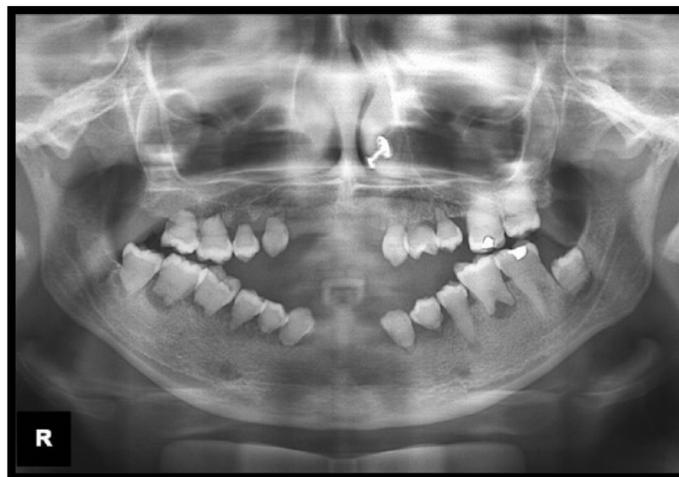


Figure 38 : Radiographie panoramique d'une patiente de 18 ans atteinte de dysplasie dentinaire (86). On remarque l'absence de formation radiculaire, accompagné d'une oblitération des chambres pulpaire.

- Traumatologie

Les traumatismes bucco-dentaires sont des accidents très fréquents, notamment chez les enfants en bas âge, en raison de l'apprentissage de la marche, et dû au manque de coordination et des réflexes (87) (88) (89).

On s'intéressera particulièrement à l'expulsion, qui mène à la chute de la dent hors de son alvéole avec une racine intègre et représente un diagnostic différentiel de l'HPP, qui s'établit à l'aide de l'interrogatoire médical, l'examen clinique et radiologique (*figure 39*).

En effet, l'anamnèse révélant un antécédent de chute ou accident permet d'écarter le diagnostic d'HPP. Un examen clinique révélant des signes de tuméfaction exobuccale, lacérations et des lésions des muqueuses se recentre sur un diagnostic de traumatisme.



Figure 39 : Images cliniques et radiologique d'expulsions lors d'un traumatisme (90)

c) Manifestations cliniques bucco-dentaires chez l'adulte :

Les signes bucco-dentaires de la maladie peuvent se manifester chez les adultes, et inclure globalement les mêmes symptômes que chez les enfants.

- Mobilité et perte des dents permanentes en l'absence de contexte inflammatoire ou infectieux
- Spécificité au niveau des tissus dentaires

Les spécificités au niveau des dents temporaires sont retrouvées sur les dents permanentes des patients atteints d'HPP (*figure 40*).



Figure 40 : Vue clinique intra-orale d'une patiente de 24 ans atteinte d'odontohypophosphatasie (64). On peut noter une hypoplasie amélaire généralisée, ainsi que l'absence de 24, 31 et 32.

<p>Adultes</p>	<p>Histoire de perte précoce de dents temporaires Perte de dents permanentes Anomalies structures dentaires (hypoplasie dentinaire) Présence de caries dentaires</p>
-----------------------	---

Conclusion :

En cas de suspicion d'HPP, l'examen clinique et radiologique est essentiel, et permet notamment d'apprécier :

- Le nombre de dents manquantes
- La qualité des tissus dentaires
- La présence ou non de rhizalyse
- La perte de hauteur de l'os alvéolaire
- Le volume des chambres pulpaires augmenté
- La racine dentaire est courte et dysmorphique

Ce sont autant de signes, qui permettent d'orienter le diagnostic vers l'HPP, et d'orienter ensuite le patient vers un centre de référence des maladies rares.

B. Signes biologiques :

Si une hypophosphatasie est suspectée, un bilan sanguin doit être réalisé pour confirmer cette hypothèse. Il existe une variété de méthodes de diagnostic biologique.

Le diagnostic de laboratoire, basé sur la détermination de l'activité de l'ALP circulante et de certains métabolites ou substrat de l'ALP est une étape importante dans la confirmation du diagnostic (7).

a) Le dosage sanguin de la phosphatase alcaline

Le diagnostic repose principalement sur de faibles valeurs d'activité sérique ou plasmatique de l'ALP (3) (28) (41) (91) (92).

La méthode enzymatique utilisée pour évaluer l'activité consiste en la méthode colorimétrique recommandée par la fédération internationale de chimie clinique.

La méthode mesure généralement le taux d'hydrolyse du para-nitrophénylphosphate (PNPP) en para-nitrophénol en présence de Mg^{2+} . L'hydrolyse à 37 degrés déterminée en mesurant l'absorbance du produit à 410/480nm, reflète l'activité ALP exprimée en unités par litre (U/L).

Les valeurs ALP dépendent de l'âge et du sexe, et sont généralement comprises entre 60 et 320 U/L chez les nouveaux nés. Ils varient ensuite pendant la puberté, et chez l'adulte (*tableau 3*).

L'HPP est la seule situation pathologique dans laquelle la concentration de phosphatase alcaline est abaissée de manière systématique, permettant de la distinguer des autres pathologies de l'ostéogenèse.

Dans d'autres cas, tels que la dénutrition, la grossesse, l'anémie, l'hypothyroïdie, la prise de certains médicaments (corticostéroïdes ou bisphosphonates) ou les tumeurs, des concentrations relativement basses peuvent être rencontrées.

Il existe une corrélation entre la sévérité des symptômes et le dosage de la phosphatase alcaline. (3) (63).

Phosphatase Alcaline Sérum ou plasma	Homme	Femme
0-30 jours	60-320 U/L	60-320 U/L
1-11 mois	70-350 U/L	70-350 U/L
1-3 ans	125-320 U/L	125-320 U/L
4-6 ans	150-370 U/L	150-370 U/L
7-9 ans	150-440 U/L	150-440 U/L
10-11 ans	150-470 U/L	150-530 U/L
12-13 ans	160-500 U/L	110-525 U/L
14-15 ans	130-530 U/L	55-305 U/L
16-19 ans	60-270 U/L	40-120 U/L
Plus de 20 ans	40-120 U/L	40-120 U/L

Tableau 3 : Valeurs de référence du dosage de la phosphatase alcaline (92)

Le dosage de la phosphatase alcaline mesurée chez le patient doit être corrélé avec les valeurs de référence. Ainsi, on peut observer des variations selon l'âge et le sexe.

Par conséquent, un enfant de 3 ans présentant des signes d'HPP, et un dosage de phosphatase alcaline inférieur à 125 U/L recevra un diagnostic médical d'HPP. Il en est de même pour un adulte possédant moins de 40U/L de phosphatase alcaline dans le sang.

b) Le dosage des différents substrats de TNSALP

- Le phosphate de pyridoxal (PLP)

Le phosphate de pyridoxal (PLP) est la principale forme circulante de la vitamine B6 et le substrat extracellulaire physiologique de la TNSALP. Il est actuellement le paramètre qui contribue le plus au diagnostic de l'HPP, en association avec la TNSALP (73).

Le PLP est associé à diverses complications du HPP, en particulier les crises épileptiques néonatales dans les formes sévères de la maladie.

L'échantillon pour ce test doit être prélevé sur un patient à jeun.

Des valeurs élevées de PLP, en l'absence de supplémentation en vitamine B6, contribuent fortement au diagnostic de l'HPP.

Sensibles et spécifiques, les valeurs TNSALP et PLP sont fortement corrélées.

La PLP sérique élevée est un marqueur biochimique plus sensible et spécifique de l'HPP. Ces valeurs sont généralement en corrélation avec la gravité de la maladie (25).

Les valeurs de référence sont : 20-125 nmol/L (93)
--

- Le Phosphoéthanolamine (PEA)

Un autre substrat de la TNSALP est la phosphoéthanolamine (PEA). Elle est généralement dosée dans l'urine, par chromatographie d'échange d'ions avec déprotéinisation et dérivatisation à la ninhydrine (41).

Une élévation du PEA dans le sang ou dans l'urine peut aider à diagnostiquer l'HPP. Cependant, l'excrétion de PEA est affectée par l'âge, le régime alimentaire et le rythme circadien, et peut être banal dans les HPP légères (25) (94).

- Le pyrophosphate inorganique (PP_i)

C'est un marqueur chez les patients atteints et asymptomatiques hétérozygote. Le dosage urinaire du PP_i est augmenté dans l'HPP (73).

C. Tests génétiques

Excepté dans le contexte prénatal où le diagnostic génétique est essentiel, l'HPP peut généralement être diagnostiquée par des moyens cliniques, biochimiques et radiologiques.

Cependant, le séquençage du gène ALPL est indispensable pour confirmer le diagnostic. C'est également un outil de conseil familial sur le risque d'hérédité de la maladie pour les autres membres de la famille et pour faire progresser les connaissances sur la pathologie.

Le diagnostic est confirmé par identification des variants pathogènes bi-alléliques ou d'un variant pathogène hétérozygote sur le gène ALPL.

Les approches de tests moléculaires peuvent inclure :

- Des tests monogéniques : le séquençage du gène ALPL, suivi d'une délétion ciblée sur le gène / analyse de duplication, permettant de détecter 95% des mutations connues.
- Un panel multigène utilisé notamment pour un diagnostic différentiel, via la méthode de séquençage de nouvelle génération (NGS)
- Des tests génomiques complets, si les 2 tests précédents n'ont pas permis d'établir de diagnostic

Pour l'heure, 411 mutations du gène ALPL sont connues, responsables d'une baisse du niveau de phosphatase alcaline (14) (69) (73) (95).

IV- Prise en charge

Jusqu'à récemment, la prise en charge de l'HPP était uniquement symptomatique et de soutien.

La prise en charge de l'HPP requiert une équipe multidisciplinaire, afin de prodiguer les meilleurs soins au patient, en particulier les pédiatres pour les enfants, les médecins spécialistes pour les adultes, notamment les rhumatologues et endocrinologues, et les chirurgiens-dentistes pour la gestion des problèmes bucco-dentaires de la maladie. Il existe notamment des centres dédiés à la maladie, qui sont composés d'experts, et qui permettent une prise en charge spécifique (11) (96) (97).

A. Prise en charge médicale

Chez le nouveau-né, en raison de l'hypoplasie pulmonaire, une ventilation mécanique peut être nécessaire dans les cas graves. Ils peuvent également présenter des complications neurologiques, y compris des crises d'épilepsie, pouvant être traitées avec de la vitamine B6, ou un supplément en pyridoxine.

La gestion de la douleur chez ces patients nécessite la participation d'experts en gestion de la douleur. L'utilisation d'anti-inflammatoires et d'agents neuropathiques peut être conseillée.

Pour le traitement des fractures ou pseudofractures, l'utilisation de téraparatide (hormone parathyroïdienne humaine recombinante), chez l'adulte uniquement (contre-indication chez l'enfant), permet une certaine amélioration. Chez l'enfant des interventions orthopédiques peuvent être nécessaires (98).

L'utilisation de bisphosphonates n'est pas indiquée dans l'HPP. Certaines études, avec peu de preuves, soulignent que ces derniers augmenteraient le risque de fracture mais c'est surtout l'absence d'amélioration des symptômes osseux qui font qu'il ne s'agit pas du traitement de choix (17). Les bisphosphonates sont des analogues structuraux du pyrophosphate et sont des médicaments antirésorptifs qui agissent sur les ostéoclastes. Dans l'HPP, le pyrophosphate est l'un des inhibiteurs de la minéralisation qui s'accumule. De ce fait, les bisphosphonates pourraient aggraver l'hypominéralisation dans l'HPP (11) (99).

Actuellement, plusieurs nouveaux traitements sont proposés chez les nourrissons et les jeunes enfants, comprenant, la greffe de moelle osseuse et de cellules souches mésenchymateuses, et la thérapie de remplacement enzymatique (ERT, Asfotase alpha) (11) (96) (100) (101).

L'Asfotase alpha (Strensiq®) est une thérapie de remplacement enzymatique, autorisée par la FDA (Food and Drug Administration) américaine en 2015, et ayant obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France en 2016. Il s'agit d'une copie modifiée de l'enzyme phosphatase alcaline humaine permettant de remplacer l'enzyme défectueuse, augmentant ainsi les taux de phosphatase alcaline fonctionnelle. Elle est indiquée dans le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie (102).

B. Prise en charge odontologique

Une prise en charge dentaire spécifique doit être instaurée dès l'apparition des premières manifestations buccales. Ces traitements doivent évoluer avec la croissance et l'évolution des signes cliniques. L'objectif est de restaurer la fonction et l'esthétique du jeune patient (46) (103).

Le chirurgien-dentiste est dans une situation privilégiée pour réduire les délais de diagnostic et orienter le patient vers des centres spécialisés. Il ne doit pas ignorer ces signes d'appel dans sa pratique quotidienne, mais doit étendre ces observations et questionnements au-delà de la sphère buccale (103) (104).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de lignes directrices normalisées pour traiter les complications dentaires chez les patients atteints d'HPP (105).

Nous nous concentrerons ici sur la prise en charge en dentisterie pédiatrique.

Objectifs de la prise en charge odontologique chez l'enfant :

- **Diagnostic précoce**
- **Retarder l'exfoliation des dents, maintenance parodontale et gestion des caries**
- **Prise en charge orthodontique**
- **Réhabilitation prothétique et esthétique**

▪ Diagnostic précoce :

La perte prématurée et la mobilité précoce des dents temporaires constituent généralement le motif de consultation chez un chirurgien-dentiste. C'est un signe d'appel de la maladie qui doit alerter le chirurgien-dentiste et le pousser à écarter les diagnostics différentiels (4) (28) (46).

▪ Retarder l'exfoliation des dents :

La perte prématurée des dents temporaires est le symptôme clinique le plus courant de l'HPP. Elle est favorisée par un contexte bactérien et infectieux, pouvant contribuer à la perte d'une dentition déjà fragile.

L'objectif est de retarder l'exfoliation des dents temporaires, afin de les préserver sur l'arcade le plus longtemps possible, jusqu'à ce qu'elles soient remplacées par les dents permanentes. Nous avons un rôle de prévention en apportant des conseils hygiéno-diététiques aux parents et à l'enfant (ex : arrêt du grignotage, les conseils de brossage : utilisation d'une brosse à dents et d'une dentifrice fluoré adaptés à l'âge de l'enfant, et en insistant sur l'importance d'un suivi régulier)

Il faut prêter une attention particulière au parodonte, notamment pour éviter l'aggravation des lésions existantes et ralentir la progression de la maladie. La maintenance parodontale doit être réalisée à n'importe quel stade de la maladie. Par conséquent, le chirurgien-dentiste pourra effectuer des nettoyages prophylactiques réguliers pour éliminer la plaque dentaire (17) (46) (105) (106) (107).

Le recours aux contentions dentaires permet de réduire les mobilités dentaires et de garder plus longtemps les dents sur arcade (74) (figure 41).



Figure 41 : Vue clinique intraorale d'un patient de 3 ans et 11 mois. Les dents temporaires antérieures mandibulaires se sont exfoliées et les dents antérieures maxillaires présentent une mobilité, une rétraction gingivale et des surfaces radiculaires exposées avec des caries radiculaires. Une contention a été réalisée (74)

▪ Gestion des caries :

Un tissu cémentaire altéré et un émail hypoplasique favorisent la colonisation bactérienne, responsable de lésions carieuses. Un contrôle clinique et radiologique précis permet la détection précoce des caries, qui pourront être soignées.

Les dents seront soignées en suivant un gradient thérapeutique selon la situation clinique (46) (58).

La prévention carieuse passe par des fluorations régulières et un scellement des sillons des molaires définitives mais également par la motivation hygiéno-diététique et par le suivi régulier (58).

▪ Prise en charge orthodontique :

Les enfants atteints d'HPP peuvent avoir des besoins importants en traitements orthodontiques car l'exfoliation prématurée des dents peut créer des troubles de l'occlusion (figure 42). Une collaboration entre l'orthodontiste et le chirurgien-dentiste est nécessaire mais une évaluation du rapport bénéfice risque au cas par cas doit être mise en place (46) (59).

Le traitement orthodontique peut être possible en utilisant des forces douces pour prévenir ou éviter les résorptions osseuses (4).

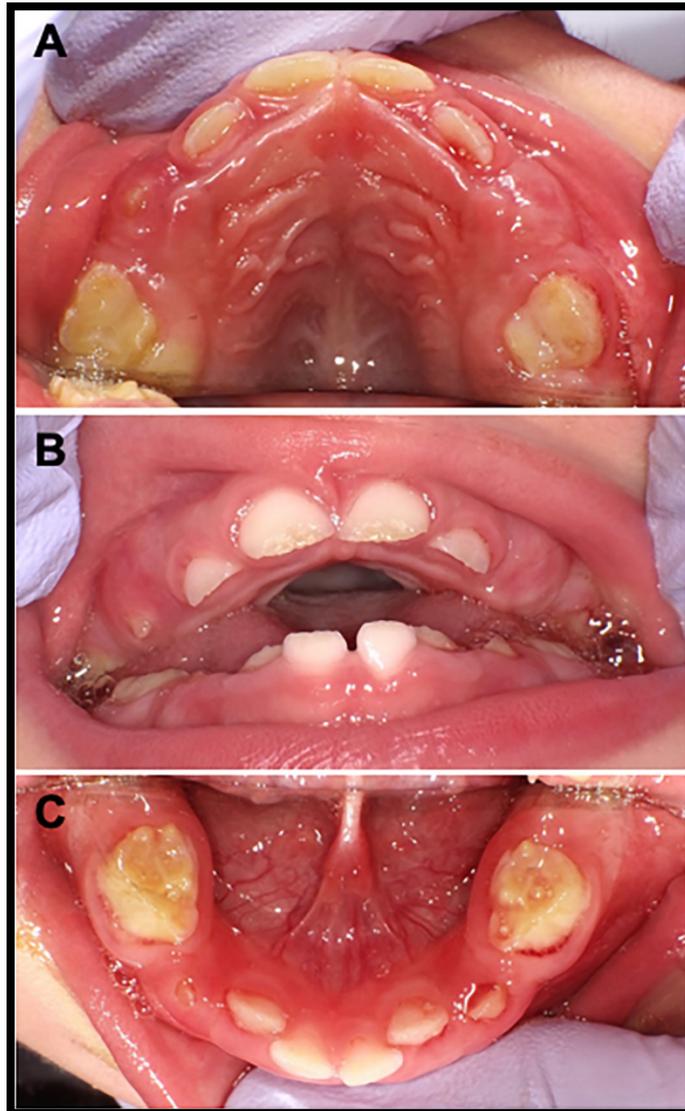


Figure 42 : Photographies intra-orales d'un garçon de 18 mois diagnostiqué avec un HPP périnatal de type sévère. On peut noter la présence de bénance et d'un palais étroit arqué (59)

- Prise en charge prothétique :

La perte des dents peut causer de nombreux problèmes, à la fois esthétiques et fonctionnels (108).

En effet, la perte prématurée des dents peut entraîner de nombreux problèmes masticatoires, de la déglutition et de la digestion. Chaque dent extraite entraîne une diminution du coefficient masticatoire, pouvant entraîner des carences chez l'enfant, freinant son développement biologique et sa croissance.

Cette perte prématurée peut entraîner des troubles au niveau phonétique. La denture temporaire donne à la langue les appuis nécessaires pour la prononciation de certains phonèmes, lors de l'acquisition du langage. La perte prématurée des dents temporaires antérieures mandibulaires dans l'HPP peut provoquer un zozotement.

Elle peut entraîner une position linguale basse responsable d'une prognathie mandibulaire, ainsi que des perturbations des rapports intra-arcade (perte d'espace) et interarcade.

Elle peut être responsable d'un malaise esthétique et psychologique. Le visage et, encore plus, la sphère dento-labiale se révèlent comme un élément essentiel de l'esthétique. Les rôles psychologiques et esthétiques sont fondamentaux car liés à la formation du schéma corporel de la personnalité. L'étage inférieur du visage, et plus particulièrement le sourire dento-labial, constitue une entité psychologique dans laquelle les éléments organiques, la personnalité et l'esprit sont indivisibles. Cette image plastique du visage devient indissociable de nous-mêmes, au point que toute altération de cette unité, aboutit généralement à une rupture de l'équilibre organique et psychique. C'est ainsi qu'une modification esthétique

Cela ne laisse aucun doute sur la nécessité d'une réhabilitation prothétique chez l'enfant.

Les prothèses dentaires pédiatriques sont recommandées dès le plus jeune âge pour la restauration esthétique, l'acquisition de la fonction d'articulation et la réduction de la pression occlusale sur les dents résiduelles (4) (17) (46) (96) (*figure 43 – figure 44*).

Il est possible que les crochets métalliques puissent constituer une lourde charge aux dents temporaires existantes, donc il est important d'examiner la mobilité des dents avant la réalisation, il peut être également possible de réaliser une prothèse sans crochets (106).



Figure 43: Photographies intraorales, avant et après application de prothèse partielle amovible chez un enfant de 3 ans et 11 mois atteint d'HPP (109).

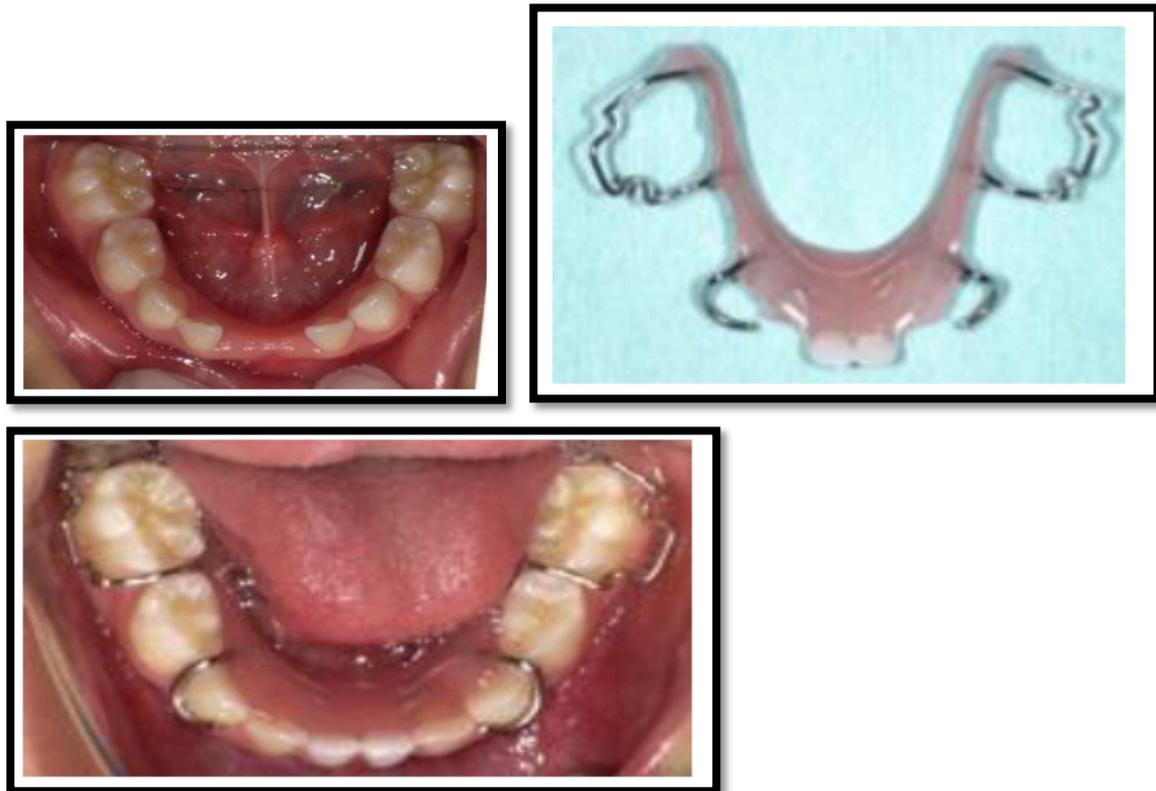


Figure 44 : Photographies intraorales, avant et après la pose d'une prothèse partielle amovible, chez un enfant de 3 ans et 8 mois atteint d'HPP (109).

Plus tard, à l'âge adulte, si la qualité osseuse le permet, et si l'alvéolyse osseuse n'est pas à un stade très avancé, la réhabilitation pourra passer par des implants dentaires (110), mais il n'existe que très peu d'études qui traitent de la réhabilitation implantaire chez les patients atteints d'HPP. Elle pourra également passer par une réhabilitation par prothèse fixée ou amovible (46) (111) (112) (113).

Cas des patients traités par Asfotase Alpha

Kiselnikova et coll. ont étudié l'effet de la thérapie enzymatique substitutive Asfotase Alpha sur l'état dentaire des patients atteints d'HPP (58).

Cette étude a permis de révéler une stabilisation du processus de perte dentaire chez les patients recevant le traitement. Ainsi, aucun patient n'a développé de mobilité des dents temporaires et aucune dent n'a été perdue. Les dents auparavant mobiles sont devenues stables pendant le traitement.

L'âge au début du traitement est important pour la correction des signes dentaires. Une affectation opportune au traitement par l'Asfotase alfa et un niveau enzymatique adéquat dans la petite enfance peuvent contribuer à la formation normale du ciment dentaire et des tissus parodontaux, empêchant le développement d'anomalies.

Cependant, il s'agit ici d'une étude bornée, en raison du petit nombre de patients inclus dans l'étude (16 patients de 14 mois à 17 ans), et le fait qu'il s'agisse d'une étude observationnelle prospective, donc non comparative, avec un faible niveau de preuve scientifique (58).

C. Parcours du patient :

Diagnostic d'HPP non établi :

En cas de suspicion d'HPP, le chirurgien-dentiste adresse le patient vers un service d'Odontologie spécialisé (4) (114) (*figure 45*) :

Le Centre National de Référence pour les Manifestations Odontologiques des Maladies Rares, Pr Marie-Cécile MANIERES et Pr Agnès BLOCH-ZUPAN, Pole de médecine et Chirurgie Bucco-dentaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, ceref-odonto@chru-strasbourg.fr et les Centres de Compétences (115).

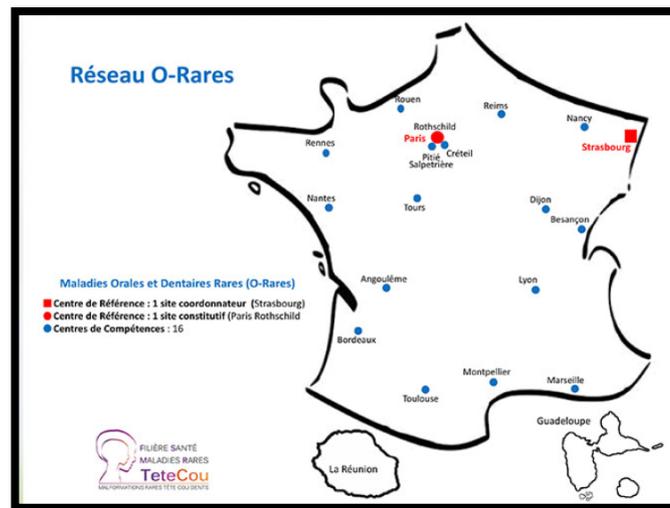


Figure 45 : Réseau O-rares en France. (115)

Le Centre de Référence des Maladies Rares du Métabolisme du Calcium et du Phosphore, Pr Catherine CHAUSSAIN, et Dr M. BIOSSE-DUPLAN, service d'odontologie clinique adulte et enfant, Hôpital Bretonneau, APHP, catherine.chaussain@parisdescartes.fr

Le Centre de Référence des Maladies Rares du Métabolisme du Calcium et du Phosphore (CAP), Pr Agnès LINGLART, Service d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, crcalciumphosphore.secretariat@hotmail.fr

Le Centre de Référence des Maladies Osseuses Constitutionnelles (MOC), Pr Valérie CORMIER-DAIRE, Laboratoire de Génétique Moléculaire, Hopital Necker – enfants malades, Paris, genevieve.boujat@nck.aphp.fr

Le Centre de Diagnostic Moléculaire, Dr Etienne MORNET, Laboratoire de Génétique constitutionnelle prénatale et postnatale, hôpital André Mignot, emornet@ch-versailles.fr

Examen et suivi dentaire d'un patient atteint d'HPP :

En cas de diagnostic établi d'HPP, le chirurgien-dentiste traitant peut assurer le suivi et la prise en charge bucco-dentaire. Il est souhaitable de se mettre en rapport avec un service d'odontologie labélisé centre de référence ou de compétence maladies rares, pour discuter collégialement de la meilleure prise en charge (4).

L'association Hypophosphatasie Europe s'est donné pour mission d'informer, de partager, de collaborer, d'alerter sur les besoins et droits des malades, de mieux connaître et comprendre la maladie. Elle s'adresse aux malades et à leurs proches, aux professionnels de santé, aux scientifiques, aux institutions, aux industriels pharmaceutiques, au grand public et aux autres associations de patients (*figure 46*).

L'association a clairement fait le choix de stimuler la recherche pour mieux connaître et comprendre l'histoire naturelle d'une maladie complexe qui est loin d'avoir livré tous ses secrets (116).

IV. Conclusion :

L'hypophosphatasie (HPP) est une maladie métabolique héréditaire rare, dans laquelle des mutations du gène ALPL entraînent divers degrés de déficit enzymatique. L'HPP présente un large éventail de symptômes osseux qui ont diverses répercussions sur la santé générale des patients. Des atteintes dentaires et parodontales sont également retrouvées.

Les anomalies dentaires sont présentes à tous les âges, et dans toutes les formes d'hypophosphatasie, de la plus sévère, à la plus modérée dite odontohypophosphatasie.

Ces anomalies touchent tous les tissus minéralisés de la dent, à savoir l'émail, la dentine, le cément et l'os alvéolaire, et le gradient est proportionnel à la gravité de la maladie.

Le défaut le plus courant est la perte précoce des dents temporaires avant l'âge de 3 ans, puis éventuellement des dents permanentes. Cette perte des dents est un signe diagnostique très important à reconnaître, parfois confondu à tort avec d'autres pathologies plus fréquentes et plus connues de la profession. Le chirurgien-dentiste et en particulier le chirurgien-dentiste pédiatrique, est au cœur des enjeux liés au diagnostic à la prise en charge et au suivi des patients atteints d'HPP. L'identification précoce des patients peut améliorer l'accès à une thérapie qui change la vie.

Les patients atteints d'HPP nécessitent une prise en charge bucco-dentaire adaptée en coordination avec les centres de référence et de compétence. Ces signes bucco-dentaires et leur prise en charge sont encore mal connus ; le recensement des anomalies et leur traitement dans un registre sont indispensables à une amélioration de la prise en charge et de la santé bucco-dentaire des patients.



Figure 46 : Logo Hypophosphatasie Europe (115)

Table des illustrations :

Figure 1 : Variations régionales dans les estimations des prévalences de HPP sévères et hétérozygotes (7).....	2
Figure 2 : Nouveau-né atteint d'HPP périnatale létal.....	4
Figure 3 : Clichés radiographiques d'un nouveau-né atteint d'HPP périnatale létale (14).	5
Figure 4 : Radiographies d'un nourrisson, atteint d'une forme infantile de l'HPP (5). On remarquera une atteinte sévère de la minéralisation osseuse, représentée par des métaphyses irrégulières et des côtes fines.....	6
Figure 5 : Hypophosphatasie chez l'enfant forme juvénile. Trouble de la minéralisation prédominant au niveau des métaphyses et des épiphyses (5).	7
Figure 6 : Perte précoce des dents temporaires (83, 82, 81, 71, 72, 73) chez un patient de 30 mois atteint d'HPP (28)	9
Figure 7 : Anatomie de la dent (30).....	11
Figure 8 : Stade de cloche dentaire (31)	12
Figure 9 : Email prismatique et interprismatique, orientation différente des cristaux (33).....	12
Figure 10 : le processus d'amélogenèse (35).....	13
Figure 11 : Coupe longitudinale d'une molaire de gazelle montrant la localisation des différents types de cément et des autres composants de la dent. (39)	43
Figure 12 : Structure et sites de mutation du TNSALP (42).....	18
Figure 13 : Rôle de la phosphatase alcaline dans la minéralisation de la matrice osseuse par dépôt de cristaux d'hydroxyapatite (43).....	18
Figure 14 : Homéostasie du pyrophosphate dans l'espace extracellulaire (44).....	19
Figure 15 : Schéma du rôle de la phosphatase alcaline dans la minéralisation de la matrice osseuse par dépôt d'hydroxyapatite (5).....	20
Figure 16 : La perte de fonction TNSALP chez la souris $Alpl^{-/-}$ perturbe la minéralisation. (44)	21
Figure 17 : Absence de cément acellulaire sur les surfaces radiculaires des molaires $Alpl^{-/-}$ d dentine, c cément acellulaire, p ligament parodontal (44).....	22
Figure 18 : Aspect microscopique de l'interface dentaire-parodontale dans le HPP et les échantillons de contrôle (A-E) A, B) Microscopie optique d'un contrôle (A) et d'une dent HPP (B). (49) On note l'absence de cément acellulaire (c) dans le HPP. Sur la coupe (E) on voit le cément cellulaire (cc) autour de l'apex d'une dent HPP.	23
Figure 19 : Radiographie d'une canine temporaire exfoliée d'un patient atteint d'HPP (52). 23	
Figure 20 : Coupe histologique d'une canine temporaire exfoliée d'un patient atteint d'HPP (52). La coupe histologique révèle l'absence de cément. Les fibres ligamentaires parodontales sont directement connectées à la dentine sous-jacente.	24
Figure 21 : Radiographies rétroalvéolaires du secteur antérieur maxillaire d'une patiente de 27 ans atteinte d'odontohypophosphatasie montrant que les racines sont très courtes. (55).....	25
Figure 22 : Photographie intrabuccale d'un patient de 10 ans présentant une HPP de l'enfant, révélant un email hypoplasique, avec expositions dentinaires sur les dents permanentes antérieures maxillaires et mandibulaire. (58)	26
Figure 23 : Vue intra-orale d'un patient de 18 mois, diagnostiqué HPP montrant une hypominéralisation amélaire sur ses molaires temporaires (59).....	26
Figure 24 : Photographie intra-buccale montrant un défaut d'email chez un enfant de 6 ans atteint d'HPP (52).	27
Figure 25 : Radiographie panoramique d'un adulte de 37 ans atteint d'HPP, celui-ci une alvéolyse horizontale généralisée et des lésions infra-osseuses et inter-radiculaires (4).....	28
Figure 26 : Vue clinique d'un enfant de 3 ans présentant une hypophosphatasie avec une perte précoce de la 71 et la mobilité de la 81 avec impression d'allongement de la dent mobile (4)30	

Figure 27 : Patient de 3 ans, vue intrabuccale montrant l'extrusion de son incisive temporaire maxillaire 61, cette incisive a été exfoliée 1 mois plus tard, on note l'absence de résorption radiculaire (50) :.....	30
Figure 28 : Vue intrabuccale d'un patient de 4 ans présentant une forme infantile d'HPP, à droite 2 incisives inférieures tombées à l'âge de 2 ans, on note les racines courtes intactes (59).....	31
Figure 29 : Radiographie rétro-alvéolaire des incisives mandibulaires d'une patiente de 20 mois atteinte d'HPP, montrant une perte osseuse importante de 71 et 81 et une absence de résorption radiculaire associée. (55) :	31
Figure 30 : Vue occlusale maxillaire d'un garçon de 18 mois diagnostiqué avec un HPP périnatal de type sévère, 54 et 64 présentent des signes d'hypominéralisation (60). Erreur ! Signet non défini.	
Figure 31 : Radiographie retro-alvéolaire de 74 d'un patient de 6 ans atteint d'HPP. On note la présence d'une chambre pulpaire élargie (66).	32
Figure 32 : Radiographie panoramique d'un patient de 14 ans , révélant une éruption retardée de plusieurs dents permanentes, des chambres pulpaires élargies et une dentine fine (67)	32
Figure 33 : Radiographie panoramique d'un enfant en denture permanente atteint d'HPP. (52)L'examen radiographique révèle des racines courtes coniques nettes et une hauteur osseuse alvéolaire réduite. On remarque également l'absence des dents temporaires.	33
Figure 34 : Radiographie rétroalvéolaire d'un patient atteint d'HPP, montrant la perte de l'incisive inférieure, le traitement endodontique et l'attelle des incisives restantes, avec perte généralisée de l'os alvéolaire (67).	33
Figure 35 : Radiographies rétroalvéolaires d'un patient de 11 ans , atteint d'HPP infantile (68) Un examen radiographique montre une forte résorption de l'os alvéolaire particulièrement au niveau de 11 et 31 On note également les racines courtes et les chambres pulpaires élargies.	34
Figure 36 : Œdème et érythème gingival chez un patient présentant un syndrome de Papillon-Lefèvre (75).....	35
Figure 37 : Hyperkératose palmoplantaire chez un patient présentant un syndrome de Papillon-Lefèvre (75)	35
Figure 38 : Radiographie panoramique d'une patiente de 18 ans atteinte de dysplasie dentinaire (86) On remarque l'absence de formation radiculaire, accompagné d'une oblitération des chambres pulpaires.....	36
Figure 39 : Images cliniques et radiologique d'expulsions lors d'un traumatisme (90)	37
Figure 40 : Vue clinique intra-orale d'une patiente de 24 ans atteinte d'odontohypophosphatasie, on peut noter une hypoplasie amélaire généralisée, ainsi que l'absence de 24, 31 et 32.. (64)....	38
Figure 41 : Vue clinique intraorale d'un patient de 3 ans et 11 mois. Les dents temporaires antérieures mandibulaires se sont exfoliées et les dents antérieures maxillaires présentent une mobilité, une rétraction gingivale et des surfaces radiculaires exposées avec des caries radiculaires. Une contention a été réalisée (74).....	43
Figure 42 : Photographies intra-orales d'un garçon de 18 mois diagnostiqué avec un HPP périnatal de type sévère. On peut noter la présence de béance et d'un palais étroit arqué (59)	44
Figure 43 : Photographies intraorales, avant et après application de prothèse partielle amovible chez un enfant de 3 ans et 11 mois atteint d'HPP (108)	45
Figure 44 : Photographies intraorales, avant et après la pose d'une prothèse partielle amovible, chez un enfant de 3 ans et 8 mois atteint d'HPP (108).....	46
Figure 45 : Réseau O-rares en France. (114)	47
Figure 46 : Logo Hypophosphatasie Europe (115).....	48
Tableau 1 : Les 6 formes d'hypophosphatasie.....	10
Tableau 2 : Conclusion : les conséquences bucco-dentaires de l'HPP	29
Tableau 3 : Valeurs de référence du dosage de la phosphatase alcaline (92).....	39

BIBLIOGRAPHIE

1. MUMM S, JONES J, FINNEGAN P, WHYTE MP. Hypophosphatasia: molecular diagnosis of Rathbun's original case. *J Bone Miner Res*. 2001 Sep;16(9):1724-7. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.9.1724. PMID: 11547844.
2. Orphanet, hypophosphatasie [Internet] [2020] [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=436
3. MORNET E. Hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Oct 4;2:40. doi: 10.1186/1750-1172-2-40. PMID: 17916236; PMCID: PMC2164941.
4. BIOSSE DUPLAN M. Hypophosphatasie : le rôle du chirurgien-dentiste. *Focus, Société Française de Pédiatrie*. 2019 ; 15
5. DEBIAIS F. L'hypophosphatasie. *Rev Rhum Monogr*. 2019;86(1):31-9.
6. ORTON NC, INNES AM, CHUDLEY AE, BECH-HANSEN NT. Unique disease heritage of the Dutch-German Mennonite population. *Am J Med Genet A*. 2008 Apr 15;146A(8):1072-87. doi: 10.1002/ajmg.a.32061. PMID: 18348259.
7. MORNET E. Hypophosphatasia. *Metabolism*. 2018 May;82:142-155. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.013. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28939177.
8. GREENBERG CR, EVANS JA, MCKENDRY-SMITH S, REDEKOPP S, HAWORTH JC, MULIVOR R, CHODIRKER BN. Infantile hypophosphatasia: localization within chromosome region 1p36.1-34 and prenatal diagnosis using linked DNA markers. *Am J Hum Genet*. 1990 Feb;46(2):286-92. PMID: 1689104; PMCID: PMC1684978.
9. WEISS MJ, RAY K, HENTHORN PS, LAMB B, KADESH T, HARRIS H. Structure of the human liver/bone/kidney alkaline phosphatase gene. *J Biol Chem*. 1988 Aug 25;263(24):12002-10. PMID: 3165380.
10. MAO X, LIU S, LIN Y, CHEN Z, SHAO Y, YU Q, LIU H, LU Z, SHENG H, LU X, HUANG Y, LIU L, ZENG C. Two novel mutations in the ALPL gene of unrelated Chinese children with Hypophosphatasia: case reports and literature review. *BMC Pediatr*. 2019 Nov 25;19(1):456. doi: 10.1186/s12887-019-1800-4. PMID: 31760938; PMCID: PMC6876108.
11. CHOIDA V, BUBBEAR JS. Update on the management of hypophosphatasia. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Aug 1;11:1759720X19863997. doi: 10.1177/1759720X19863997. PMID: 31413732; PMCID: PMC6676257.
12. Orphanet, hypophosphatasie périnatale létale [Internet]. 2020. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19531&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia-lethal&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Perinatal-lethal-hypophosphatasia&title=Perinatal%20lethal%20hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19531&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia-lethal&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Perinatal-lethal-hypophosphatasia&title=Perinatal%20lethal%20hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple)

13. YU F, WANG J, XU X. Lethal perinatal hypophosphatasia caused by a novel compound heterozygous mutation: a case report. *BMC Pediatr*. 2019 Apr 13;19(1):109. doi: 10.1186/s12887-019-1478-7. PMID: 30979366; PMCID: PMC6461808.
14. CASTELLS L, CASSANELLO P, MUNIZ F, DE CASTRO MJ, COUCE ML. Neonatal lethal hypophosphatasia: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov;97(48):e13269. doi: 10.1097/MD.00000000000013269. PMID: 30508915; PMCID: PMC6283130.
15. MARTOS-MORENO GA, CALZADA J, COUCE ML, ARGENTE J. Hipofosfatasia: manifestaciones clínicas, recomendaciones diagnósticas y opciones terapéuticas [Hypophosphatasia: Clinical manifestations, diagnostic recommendations and therapeutic options]. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Jun;88(6):356.e1-356.e11. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.06.004. Epub 2017 Jul 16. PMID: 28720214.
16. TAILLANDIER A, DOMINGUES C, DE CAZANOVE C, PORQUET-BORDES V, MONNOT S, KIFFER-MOREIRA T, ROTHENBUHLER A, GUGGENBUHL P, CORMIER C, BAUJAT G, DEBIAIS F, CAPRI Y, COHEN-SOLAL M, PARENT P, CHIESA J, DIEUX A, PETIT F, ROUME J, ISNARD M, CORMIER-DAIRE V, LINGLART A, MILLAN JL, SALLES JP, MUTI C, SIMON-BOUY B, MORNET E. Molecular diagnosis of hypophosphatasia and differential diagnosis by targeted Next Generation Sequencing. *Mol Genet Metab*. 2015 Nov;116(3):215-20. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.09.010. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26432670; PMCID: PMC5257278.
17. MICHIGAMI T, OHATA Y, FUJIWARA M, MOCHIZUKI H, ADACHI M, KITAOKA T, KUBOTA T, SAWAI H, NAMBA N, HASEGAWA K, FUJIWARA I, OZONO K. Clinical Practice Guidelines for Hypophosphatasia. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(1):9-24. doi: 10.1297/cpe.29.9. Epub 2020 Jan 9. PMID: 32029969; PMCID: PMC6958520.
18. OFFIAH AC, VOCKLEY J, MUNNS CF, MUROTSUKI J. Differential diagnosis of perinatal hypophosphatasia: radiologic perspectives. *Pediatr Radiol*. 2019 Jan;49(1):3-22. doi: 10.1007/s00247-018-4239-0. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284005; PMCID: PMC6313373.
19. Orphanet, hypophosphatasie prénatale bénigne [Internet]. 2020 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19532&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Prenatal-benign-hypophosphatasia&title=Prenatal%20benign%20hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19532&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Prenatal-benign-hypophosphatasia&title=Prenatal%20benign%20hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple)
20. WHYTE MP. Hypophosphatasia: Enzyme Replacement Therapy Brings New Opportunities and New Challenges. *J Bone Miner Res*. 2017 Apr;32(4):667-675. doi: 10.1002/jbmr.3075. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28084648.

21. Orphanet, hypophosphatasie du nourrisson [Internet]. 2020 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19533&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Infantile-hypophosphatasia&title=Infantile%20hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19533&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Infantile-hypophosphatasia&title=Infantile%20hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple)
22. MORNET E. Genetics of hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5S2):5S51-5S56. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30014-9. PMID: 29405932.
23. Orphanet, hypophosphatasie de l'enfant [Internet]. 2020 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19534
24. Orphanet, hypophosphatasie de l'adulte [Internet]. 2020 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19535&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Adult-hypophosphatasia&title=Adult%20hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19535&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Adult-hypophosphatasia&title=Adult%20hypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple)
25. WHYTE MP. Hypophosphatasia: An overview For 2017. *Bone*. 2017 Sep;102:15-25. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.011. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28238808.
26. BRIOT K, ROUX C. Adult hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5S2):5S71-5S73. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30018-6. PMID: 29405936.
27. Orphanet, odontohypophosphatasie [Internet]. 2020 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19536&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Odontohypophosphatasia&title=Odontohypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=19536&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=hypophosphatasia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Odontohypophosphatasia&title=Odontohypophosphatasia&search=Disease_Search_Simple)
28. BLOCH-ZUPAN A. Hypophosphatasia: diagnosis and clinical signs - a dental surgeon perspective. *Int J Paediatr Dent*. 2016 Nov;26(6):426-438. doi: 10.1111/ipd.12232. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27030892.
29. WHYTE MP, ZHANG F, WENKERT D, MCALISTER WH, MACK KE, BENIGNO MC, COBURN SP, WAGY S, GRIFFIN DM, ERICSON KL, MUMM S. Hypophosphatasia: validation and expansion of the clinical nosology for children from 25 years experience with 173 pediatric patients. *Bone*. 2015 Jun;75:229-39. doi: 10.1016/j.bone.2015.02.022. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25731960.
30. FRONTY P, SAPANET M, GEORGET C, COLLET G. L'identification estimative - Première partie, L'avis de recherche, l'Odontogramme numérique. 2005. Les cahiers d'Odontologie MédicoLégale, Editions Atlantique.

31. VAYSSE F, BAH A, KEMOUN P, COUSTY S. Biologie du développement dentaire [The biology of dental development]. *Arch Pediatr*. 2015 May;22(5 Suppl 1):149-50. French. doi: 10.1016/S0929-693X(15)30074-9. PMID: 26112565.
32. BARTLETT JD. Dental enamel development: proteinases and their enamel matrix substrates. *ISRN Dent*. 2013 Sep 16;2013:684607. doi: 10.1155/2013/684607. PMID: 24159389; PMCID: PMC3789414.
33. NANCI A. Ten Cate's oral histology : development, structure, and function. (Cate ART, ed.). St. Louis, Mo., Etats-Unis: Elsevier; 2013. In.
34. LACRUZ RS, NANCI A, KURTZ I, WRIGHT JT, PAINE ML. Regulation of pH During Amelogenesis. *Calcif Tissue Int*. 2010 Feb;86(2):91-103. doi: 10.1007/s00223-009-9326-7. Epub 2009 Dec 17. PMID: 20016979; PMCID: PMC2809306.
35. LIGNON G, DE LA DURE-MOLLA M, DESSOMBZ A, BERDAL A, BABAJKO S. L'émail - Un autoassemblage unique dans le monde du minéral [Enamel: a unique self-assembling in mineral world]. *Med Sci (Paris)*. 2015 May;31(5):515-21. French. doi: 10.1051/medsci/20153105013. Epub 2015 Jun 9. PMID: 26059302.
36. LINDE A, GOLDBERG M. Dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993;4(5):679-728. doi: 10.1177/10454411930040050301. PMID: 8292714.
37. ARZATE H, ZEICHNER-DAVID M, MERCADO-CELIS G. Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. *Periodontol 2000*. 2015 Feb;67(1):211-33. doi: 10.1111/prd.12062. PMID: 25494602.
38. TEN CATE AR. The development of the periodontium--a largely ectomesenchymally derived unit. *Periodontol 2000*. 1997 Feb;13:9-19. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00093.x. PMID: 9567921.
39. SELLAM J, PERROT S, FAUTREL B, CORMIER C. Physiologie. Livre Multimédia de Sémiologie Ostéo-articulaire.
40. CHOMETTE G, AURIOL M. Histopathologie buccale et cervico-faciale. *Paris : Masson*; 1985. 319p. In 1985. p. 319.
41. GENNERO I, CONTE-AURIOL F, SALLES JP. Laboratory diagnosis of hypophosphatasia. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5S2):5S57-5S60. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30015-0. PMID: 29405933.
42. ORIMO H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 May 17;12:777-86. doi: 10.2147/TCRM.S87956. PMID: 27274262; PMCID: PMC4876073.
43. AUDRAN M, CHAPPARD D. Hypophosphatasie : diagnostic et conduite à tenir. *Rev Rhum Monogr*. 2011;78(4):267-73.

44. FOSTER BL, NAGATOMO KJ, NOCITI FH Jr, FONG H, DUNN D, TRAN AB, WANG W, NARISAWA S, MILLAN JL, SOMERMAN MJ. Central role of pyrophosphate in acellular cementum formation. *PLoS One*. 2012;7(6):e38393. doi: 10.1371/journal.pone.0038393. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22675556; PMCID: PMC3366957
45. FOSTER BL, TOMPKINS KA, RUTHERFORD RB, ZHANG H, CHU EY, FONG H, SOMERMAN MJ. Phosphate: known and potential roles during development and regeneration of teeth and supporting structures. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008 Dec;84(4):281-314. doi: 10.1002/bdrc.20136. PMID: 19067423; PMCID: PMC4526155.
46. BLOCH-ZUPAN A, VAYSSE F. Hypophosphatasia: oral cavity and dental disorders. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5S2):5S80-5S84. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30020-4. PMID: 29405938.
47. ZWEIFLER LE, PATEL MK, NOCITI FH Jr, WIMER HF, MILLAN JL, SOMERMAN MJ, Foster BL. Counter-regulatory phosphatases TNAP and NPP1 temporally regulate tooth root cementogenesis. *Int J Oral Sci*. 2015 Mar 23;7(1):27-41. doi: 10.1038/ijos.2014.62. PMID: 25504209; PMCID: PMC4817535.
48. BRUCKNER RJ, RICKLES NH, PORTER DR. Hypophosphatasia with premature shedding of teeth and aplasia of cementum. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1962 Nov;15:1351-69. doi: 10.1016/0030-4220(62)90356-0. PMID: 14016153.
49. VAN DEN BOS T, HANDOKO G, NIEHOF A, RYAN LM, COBURN SP, WHYTE MP, BEERTSEN W. Cementum and dentin in hypophosphatasia. *J Dent Res*. 2005 Nov;84(11):1021-5. doi: 10.1177/154405910508401110. PMID: 16246934.
50. BEUMER J, TROWBRIDGE HO, SILVERMAN S Jr, EISENBERG E. Childhood hypophosphatasia and the premature loss of teeth. A clinical and laboratory study of seven cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1973 May;35(5):631-40. doi: 10.1016/0030-4220(73)90028-5. PMID: 4512507.
51. EL-LABBAN NG, LEE KW, RULE D. Permanent teeth in hypophosphatasia: light and electron microscopic study. *J Oral Pathol Med*. 1991 Aug;20(7):352-60. doi: 10.1111/j.1600-0714.1991.tb00944.x. PMID: 1895252.
52. WEI KW, XUAN K, LIU YL, FANG J, Ji K, WANG X, JIN Y, WATANABE S, WATANABE K, OJIHARA T. Clinical, pathological and genetic evaluations of Chinese patients with autosomal-dominant hypophosphatasia. *Arch Oral Biol*. 2010 Dec;55(12):1017-23. doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.08.003. Epub 2010 Sep 9. PMID: 20828673.
53. FOSTER BL, NAGATOMO KJ, TSO HW, TRAN AB, NOCITI FH Jr, NARISAWA S, YADAV MC, MCKEE MD, MILLAN JL, SOMERMAN MJ. Tooth root dentin mineralization defects in a mouse model of hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 2013 Feb;28(2):271-82. doi: 10.1002/jbmr.1767. PMID: 22991301; PMCID: PMC3541444.
54. LIU H, LI J, LEI H, ZHU T, GAN Y, GE L. Genetic etiology and dental pulp cell deficiency of hypophosphatasia. *J Dent Res*. 2010 Dec;89(12):1373-7. doi: 10.1177/0022034510379017. Epub 2010 Oct 5. PMID: 20924064.

55. HOLLIS A, ARUNDEL P, HIGH A, BALNER R. Current concepts in hypophosphatasia: case report and literature review. *Int J Paediatr Dent*. 2013 May;23(3):153-9. doi: 10.1111/j.1365-263X.2012.01239.x. Epub 2012 Jun 4. PMID: 22672232.
56. YADAV MC, DE OLIVEIRA RC, FOSTER BL, FONG H, CORY E, NARISAWA S, SAH RL, SOMERMAN M, WHYTE MP, MILLAN JL. Enzyme replacement prevents enamel defects in hypophosphatasia mice. *J Bone Miner Res*. 2012 Aug;27(8):1722-34. doi: 10.1002/jbmr.1619. PMID: 22461224; PMCID: PMC3395779.
57. FOSTER BL, NOCITI FH Jr, SOMERMAN MJ. The rachitic tooth. *Endocr Rev*. 2014 Feb;35(1):1-34. doi: 10.1210/er.2013-1009. Epub 2013 Dec 4. PMID: 23939820; PMCID: PMC3895863.
58. KISELNIKOVA L, VISLOBOKOVA E, VOINORA V. Dental manifestations of hypophosphatasia in children and the effects of enzyme replacement therapy on dental status: A series of clinical cases. *Clin Case Rep*. 2020 Mar 13;8(5):911-918. doi: 10.1002/ccr3.2769. PMID: 32477544; PMCID: PMC7250965.
59. OKAWA R, KOKOMOTO K, KITAOKA T, KUBOTA T, WATANABE A, TAKETANI T, MICHIGAMI T, OZONO K, NAKANO K. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *PLoS One*. 2019 Oct 10;14(10):e0222931. doi: 10.1371/journal.pone.0222931. PMID: 31600233; PMCID: PMC6786601.
60. FOSTER BL, KUSS P, YADAV MC, KOLLI TN, NARISAWA S, LUKASHOVA L, CORY E, SAH RL, SOMERMAN MJ, MILLAN JL. Conditional Alpl Ablation Phenocopies Dental Defects of Hypophosphatasia. *J Dent Res*. 2017 Jan;96(1):81-91. doi: 10.1177/0022034516663633. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27582029; PMCID: PMC5347426.
61. FEDDE KN, BLAIR L, SILVERSTEIN J, COBURN SP, RYAN LM, WEINSTEIN RS, WAYMIRE K, NARISAWA S, MILLAN JL, MACGREGOR GR, WHYTE MP. Alkaline phosphatase knock-out mice recapitulate the metabolic and skeletal defects of infantile hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 1999 Dec;14(12):2015-26. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.12.2015. PMID: 10620060; PMCID: PMC3049802.
62. FOSTER BL, SHEEN CR, HATCH NE, LIU J, CORY E, NARISAWA S, KIFFER-MOREIRA T, SAH RL, WHYTE MP, SOMERMAN MJ, MILLAN JL. Periodontal Defects in the A116T Knock-in Murine Model of Odontohypophosphatasia. *J Dent Res*. 2015 May;94(5):706-14. doi: 10.1177/0022034515573273. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25716980; PMCID: PMC4502784.
63. REIBEL A, MANIERE MC, CLAUSS F, DROZ D, ALEMBIK Y, MORNET E, BLOCH-ZUPAN A. Orodonal phenotype and genotype findings in all subtypes of hypophosphatasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Feb 21;4:6. doi: 10.1186/1750-1172-4-6. PMID: 19232125; PMCID: PMC2654544.

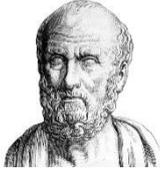
64. WANG ZY, ZHANG K, ZHENG GS, QIAO W, SU YX. Current concepts in odontohypophosphatasia form of hypophosphatasia and report of two cases. *BMC Oral Health*. 2016 Aug 17;16(1):70. doi: 10.1186/s12903-016-0266-0. PMID: 27531358; PMCID: PMC4988024.
65. LINGLART A, SALLES JP. Hypophosphatasia: the contribution of imaging. *Arch Pediatr*. 2017 May;24(5S2):5S74-5S79. doi: 10.1016/S0929-693X(18)30019-8. PMID: 29405937.
66. WAN J, ZHANG L, LIU T, WANG Y. Genetic evaluations of Chinese patients with odontohypophosphatasia resulting from heterozygosity for mutations in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Oncotarget*. 2017 May 23;8(31):51569-51577. doi: 10.18632/oncotarget.18093. PMID: 28881669; PMCID: PMC5584270.
67. FOSTER BL, RAMNITZ MS, GAFNI RI, BURKE AB, BOYCE AM, LEE JS, WRIGHT JT, AKINTOYE SO, SOMERMAN MJ, COLLINS MT. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res*. 2014 Jul;93(7 Suppl):7S-19S. doi: 10.1177/0022034514529150. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24700690; PMCID: PMC4107543.
68. OKAWA R. Early exfoliation of permanent tooth in patient with hypophosphatasia. *Pediatr Dent J*. 2017;27(3):173-8.
69. MORNET E, HOFMANN C, BLOCH-ZUPAN A, GIRSCHICK H, LE MERRER M. Clinical utility gene card for: hypophosphatasia - update 2013. *Eur J Hum Genet*. 2014 Apr;22(4). doi: 10.1038/ejhg.2013.177. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23921539; PMCID: PMC3953904.
70. SALZMANN M, KROHN C, BERGER N. Osteogenesis imperfecta [Osteogenesis imperfecta]. *Orthopade*. 2014 Aug;43(8):764-71. German. doi: 10.1007/s00132-013-2229-3. Erratum in: *Orthopade*. 2015 Sep;44(9):702. PMID: 25116245.
71. TOURNIS S, DEDE AD. Osteogenesis imperfecta - A clinical update. *Metabolism*. 2018 Mar;80:27-37. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.001. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28625337.
72. Orphanet. ostéogénèse imparfaite [Internet]. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2007. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/OsteogeneseImparfait-FRfrPub654v02.pdf>
73. MORNET E, NUNES ME. Hypophosphatasia. *M. P. Adam (Eds.) et al., GeneReviews®*. 2007. University of Washington, Seattle.
74. YAMAMOTO-NEMOTO S, SHIMADA R, TAJIMA H, IWASAWA E, SHIMIZU Y, TUNA E, OGAWA K, WATANABE, A. Oral Symptoms and Bone Observations in Odonto-Hypophosphatasia. *Open Journal of Stomatology*. 2016. 06. 245-251. 10.4236/ojst.2016.612030.
75. SILVA TS, LACERDA PN, REGO FPA, REGO VRPA. Papillon-Lefèvre syndrome. *An Bras Dermatol*. 2018 Sep-Oct;93(5):771-772. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187896. PMID: 30156642; PMCID: PMC6106679.

76. Orphanet. Rachitisme hypophosphatémique [Internet]. 2012. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=160&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=rachitisme&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Rachitisme-hypophosphatémique&title=Rachitisme%20hypophosphat%20mérique&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=160&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=rachitisme&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Rachitisme-hypophosphatémique&title=Rachitisme%20hypophosphat%20mérique&search=Disease_Search_Simple)
77. RABBANI A, RAHMANI P, ZIAEE V, GHODOOSI S. Dental problems in hypophosphatemic rickets, a cross sectional study. *Iran J Pediatr*. 2012 Dec;22(4):531-4. PMID: 23430969; PMCID: PMC3533156.
78. JAMES M, ROUDSARI RV. Prosthetic rehabilitation of a patient with X-linked hypophosphatemia using dental implants: a case report and review of the literature. *Int J Implant Dent*. 2019 Apr 22;5(1):15. doi: 10.1186/s40729-019-0169-3. PMID: 31006822; PMCID: PMC6475631.
79. Phosphatases Alcaline (sang) [Internet]. [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: https://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498233/fr/phosphatases-alcalines-sang
80. HAS, Haute autorité de santé. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Acta Endosc*. 1998;28(2):151-5.
81. DIETRCIH T, OWER P, TANK M, WEST NX, WALTER C, NEEDLEMAN I, HUGUES FJ, WADIA R, MILWARD MR, HODGE PJ, CHAPPLE ILC; Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions - implementation in clinical practice. *Br Dent J*. 2019 Jan 11;226(1):16-22. doi: 10.1038/sj.bdj.2019.3. Erratum in: *Br Dent J*. 2019 Feb;226(4):295. PMID: 30631188.
82. CATON JG, ARMITAGE G, BERGLUNDH T, CHAPPLE ILC, JEPSEN S, KORNMAN KS, MEALEY BL, PAPAPANOU PN, SANZ M, TONETTI MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018 Jun;45 Suppl 20:S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935. PMID: 29926489.
83. OH TJ, EBER R, WANG HL. Periodontal diseases in the child and adolescent. *J Clin Periodontol*. 2002 May;29(5):400-10. doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290504.x. PMID: 12060422.
84. SWEENEY EA, ALCOFORADO GA, NYMAN S, SLOTS J. Prevalence and microbiology of localized prepubertal periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1987 Jun;2(2):65-70. doi: 10.1111/j.1399-302x.1987.tb00292.x. PMID: 10870470.
85. PAGE RC, BOWEN T, ALTMAN L, VANDESTEEN E, OCHS H, MACKENZIE P, OSTERBERG S, ENGEL LD, WILLIAMS BL. Prepubertal periodontitis. I. Definition of a clinical disease entity. *J Periodontol*. 1983 May;54(5):257-71. doi: 10.1902/jop.1983.54.5.257. PMID: 6575170.

86. MALIK S, GUPTA S, WADHWAN V, SUHASINI GP. Dentin dysplasia type I - A rare entity. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2015 Jan-Apr;19(1):110. doi: 10.4103/0973-029X.157220. PMID: 26097326; PMCID: PMC4451656.
87. CAMOIN A. Traumatologie dentaire: les gestes d'urgence. *Le Chirurgien-dentiste de France*. 2017
88. SAVI DE TOVE MM. Conduite à tenir devant l'intrusion des incisives centrales temporaires. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2013;19(4):263-6.
89. CHARLAND R. Traumatismes des dents antérieures primaires et permanentes : Troisième partie : Anamnèse. *J Dent Qué*. 2006; 43: 63-71.
90. CHARLAND R. Traumatismes des dents antérieures primaires et permanentes : Première partie : Classification. *J Dent Qué*. 2005;42:447-53.
91. ZIERK J, ARZIDEH F, HAECKEL R, CARIO H, FRUHWALD MC, GROSS HJ, GSCHEIDMEIER T, HOFFMAN R, KREBS A. Pediatric reference intervals for alkaline phosphatase. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Jan 1;55(1):102-110. doi: 10.1515/cclm-2016-0318. PMID: 27505090.
92. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Alkaline Phosphatase, Total and Isoenzymes, Serum [Internet]. 2019. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.mayocliniclabs.com/test-notifications/attachment.php?id=61510>
93. ARUP laboratories. Vitamin B6 (Pyridoxal 5-Phosphate) [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0080111>
94. IMBARD A, ALBERTI C, ARMOOGUM-BOIZEAU P, OTTOLENGHI C, JOSSERAND E, RIGAL O, BENOIST JF. Phosphoethanolamine normal range in pediatric urines for hypophosphatasia screening. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Dec;50(12):2231-3. doi: 10.1515/cclm-2012-0266. PMID: 23093084.
95. MORNET E. Hypophosphatasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Mar;22(1):113-27. doi: 10.1016/j.berh.2007.11.003. PMID: 18328985.
96. LUO E, LIU H, ZHAO Q, SHI B, CHEN Q. Dental-craniofacial manifestation and treatment of rare diseases. *Int J Oral Sci*. 2019 Feb 20;11(1):9. doi: 10.1038/s41368-018-0041-y. PMID: 30783081; PMCID: PMC6381182.
97. BISHOP N. Clinical management of hypophosphatasia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015 May-Aug;12(2):170-3. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.2.170. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26604944; PMCID: PMC4625775.
98. WHYTE MP, WENKERT D, MCALISTER WH, MUGHAL MZ, FREEMONT AJ, WHITEHOUSE R, BAILDAM EM, COBURN SP, RYAN LM, MUMM S. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis mimicked in childhood hypophosphatasia. *J Bone Miner Res*. 2009 Aug;24(8):1493-505. doi: 10.1359/jbmr.090308. PMID: 19335222.

99. RASSIE K, DRAY M, MICHIGAMI T, CUNDY T. Bisphosphonate Use and Fractures in Adults with Hypophosphatasia. *JBMR Plus*. 2019 Aug 26;3(10):e10223. doi: 10.1002/jbm4.10223. PMID: 31687651; PMCID: PMC6820463.
100. RUSH ET. Childhood hypophosphatasia: to treat or not to treat. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Jul 16;13(1):116. doi: 10.1186/s13023-018-0866-7. PMID: 30012160; PMCID: PMC6048713.
101. BOWDEN SA, FOSTER BL. Profile of asfotase alfa in the treatment of hypophosphatasia: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018 Sep 24;12:3147-3161. doi: 10.2147/DDDT.S154922. PMID: 30288020; PMCID: PMC6161731.
102. HAS, Haute autorité de santé. Asfotase Alpha [Internet]. 2016 mars. Report No.: HAS-Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique 1/22 Avis 3. [cité 10 mai 2020] Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14864_STRENSIQ_PIC_INS_Avis3_CT14864.pdf
103. DURSUN E. Donner le sourire à nos jeunes patients : stratégies préventives et thérapeutiques. *Actual Odonto-Stomatol*. 2008;(242):121-8.
104. BLOCH-ZUPAN A. Manifestations Odontologiques des Maladies Rares. *Alpha-Omega News Spécial Strasbourg*, 2008.118, 4-6.
105. SOTILLO J. Interprofessional Management of Hypophosphatasia. *Decisions in Dentistry*. 2017;3(4):50–53.
106. OKAWA R. Oral manifestations of patients with hypophosphatasia. *Pediatr Dent J*. 2012;22(2):155-62.
107. MIYAMOTO E. Clinical and microbiological evaluations of children with hypophosphatasia affected by periodontitis. *Pediatric dental journal*. 2007.
108. SIEPMANN S. Aspect techniques relatifs aux traitements prothétiques chez les enfants. *Rev Mens Suisse Odontostomatol*. 2008;118:1182-6.
109. OKAWA R. Report of Two Dental Patients Diagnosed with Hypophosphatasia. *Journal of Clinical Case Reports*. 2016. 06. 10.4172/2165-7920.1000704.
110. LYNCH CD, ZIADA HM, BUCKLEY LA, O SULLIVAN VR, AHERNE T, AHERNE S. Prosthodontic rehabilitation of hypophosphatasia using dental implants: a review of the literature and two case reports. *J Oral Rehabil*. 2009 Jun;36(6):462-8. doi: 10.1111/j.1365-2842.2009.01948.x. Epub 2009 May 5. PMID: 19422434.
111. SUVARNA GS, NADIGER RK, GUTTAL SS, SHETTY O. Prosthetic rehabilitation of hypophosphatasia with precision attachment retained unconventional partial denture: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2014 Dec;8(12):ZD08-10. doi: 10.7860/JCDR/2014/9446.5250. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25654044; PMCID: PMC4316350.

112. GREWAL PS, GUPTA KP. Prosthetic rehabilitation of a young patient with Hypophosphatasia - A review and case report. *Contemp Clin Dent*. 2012 Jan;3(1):74-7. doi: 10.4103/0976-237X.94551. PMID: 22557902; PMCID: PMC3341764.
113. BAGIS B, BALTACIOGLU E, AYDOGAN E, TAMAM E. Prosthetic rehabilitation of hypophosphatasia: a case report. *Cases J*. 2008 Dec 12;2:7626. doi: 10.1186/1757-1626-2-7626. PMID: 19918476; PMCID: PMC2769366.
114. LINGLART A, MORNET E. L'hypophosphatasie. *Archives de pédiatrie*. 2015
115. O-Rare [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.o-rare.com>
116. hypophosphatasie europe [Internet]. Disponible sur: <http://wp.hypophosphatasie.com/accueil/>



SERMENT MEDICAL

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'HIPPOCRATE.

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.

CHEVALET Samantha – Répercussions Bucco-dentaires de l’Hypophosphatasie

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix –Marseille Université : 2020

Rubrique de classement : Odontologie pédiatrique

Résumé :

L’hypophosphatasie est une maladie génétique héréditaire, caractérisée par un déficit de l’activité de la phosphatase alcaline. Son spectre clinique est extrêmement variable, et comprend des malformations squelettiques et dentaires, selon la gravité de la maladie. Les répercussions bucco-dentaires sont présentes à tous les stades de la maladie, et concerne l’ensemble des tissus minéralisés dentaires. La perte précoce des dents est liée à une aplasie du ciment acellulaire, zone d’insertion du ligament parodontal. Les autres tissus dentaires sont parfois atteints, et comprends des hypominéralisation de l’os alvéolaire, de la dentine et de l’émail. Le chirurgien-dentiste pédiatrique est dans une position privilégiée dans le diagnostic précoce de l’hypophosphatasie.

Mots clés : hypophosphatasie – pédiatrique – dent temporaire – diagnostic – chirurgien-dentiste – ciment – émail – dentine – prise en charge – perte précoce des dents

Mot ou groupe de mots qui permet de définir la thématique principale et secondaire du sujet. Ces mots clés permettent de déterminer le(s) thème(s) de votre travail et de rechercher des articles dans une base de données.

CHEVALET Samantha – Oral Repercussions of hypophosphatasia

Abstract:

Hypophosphatasia is an inherited genetic disease characterized by a deficit in alkaline phosphatase activity. Its clinical spectrum is extremely variable, and includes skeletal and dental malformations, depending on the severity of the disease. Oral repercussions are present at all stages of the disease, and affect all mineralized dental tissues. The early loss of teeth is linked to an aplasia of the acellular cementum, the area of insertion of the periodontal ligament. Other dental tissues are sometimes affected, and include hypomineralization of the alveolar bone, dentin and enamel. The pediatric dentist is in a privileged position in the early diagnosis of hypophosphatasia.

Key words : hypophosphatasia - pediatric - temporary tooth - diagnosis - dental surgeon - cement - enamel - dentin - management - early loss of teeth