



PATHOLOGIES DENTAIRES LIÉES AUX MALADIES RARES

Le cas de l'hypophosphatase quand une enzyme f

Maladie rare et méconnue, l'hypophosphatasie affecte la minéralisation des os et des dents mais aussi d'autres systèmes. Si certaines formes apparaissent avant ou dès la naissance et mettent en jeu le pronostic vital, d'autres ne se révèlent qu'à l'âge adulte par des signes discrets, parfois visibles d'abord dans la cavité buccale. Rencontre avec Agnès Bloch-Zupan qui nous éclaire sur cette pathologie.

Quelle est l'origine de cette maladie ?

Un déficit de la phosphatase alcaline, une enzyme clé de la minéralisation, est à l'origine de cette maladie rare. Le squelette et les dents sont particulièrement touchés mais d'autres organes peuvent être concernés : le poumon, le système nerveux, les reins, les cartilages et les articulations.

Les prévalences sont de 1/300000 pour les formes les plus sévères et 1/6366 pour les formes plus modérées, notamment les formes dites odontologiques.

Quand et comment apparaît-elle ?

Cette maladie génétique peut se manifester à tout âge et prend différentes formes. C'est aussi une maladie évo-



© lexiconimages/Adobe Stock

sphatasie : ait défaut

lutive. Son degré de sévérité dépendra du niveau d'activité résiduel de la phosphatase alcaline.

La forme périnatale se manifeste par une hypominéralisation majeure. Les côtes non minéralisées entraînent une insuffisance respiratoire. Dans la forme infantile, entre 0 et 6 mois, la déficience de l'enzyme entraîne un rachitisme, une craniosténose, une détresse respiratoire, des convulsions et la perte prématurée des dents temporaires. Dans la forme juvénile, 6-18 ans, la maladie provoque un rachitisme, des anomalies des os, un retard de la marche, des douleurs musculaires et osseuses, des fractures, et une perte prématurée des dents temporaires.

Dans la forme adulte, on peut observer une fragilité



Agnès Bloch-Zupan, PU-PH à l'Université de Strasbourg est coordinatrice du centre de référence des maladies rares orales et dentaires (CRMRO-Rares) au sein des hôpitaux universitaires de Strasbourg et du réseau français associé O-Rares qui est composé de 5 autres centres de référence (Strasbourg, Paris (2), Marseille, Toulouse) et de 21 centres de compétence dont 3 dans les territoires ultra-marins.

Agnès Bloch-Zupan est aussi présidente du conseil scientifique de l'association Hypophosphatasie Europe.

osseuse, des fractures de stress, une ostéomalacie, des douleurs des articulations et des os, une perte prématurée de dents permanentes sans raisons apparentes et une plus grande susceptibilité à la maladie carieuse et parodontale.

Quel est plus précisément l'impact dentaire de cette maladie ?

Tous les tissus des dents sont touchés. Le ciment est déficient, fragilisant l'attache de la dent à l'os alvéolaire via le ligament alvéolo-dentaire, la dentine tarde à se développer, l'émail est fragilisé par des stries ou des

SAVOIR

microfractures dans les formes les plus sévères, l'os alvéolaire présente des anomalies. On observe aussi des éruptions retardées, des mobilités et des pertes précoces des dents.

Quel est le rôle du chirurgien-dentiste de famille face à cette maladie ?

Il a un rôle majeur à jouer dans l'identification des formes mineures de la maladie qui passent souvent inaperçues. La perte précoce d'une dent temporaire, avant l'âge de 3 ans, sans traumatisme ou inflammation parodontale, doit par exemple alerter le chirurgien-dentiste et le conduire à adresser le patient à un centre expert pour un examen clinique plus poussé.

Dans les formes sévères, le diagnostic est posé très tôt parce que la non-minéralisation du squelette engage le pronostic vital. Un traitement enzymatique, prescrit en première intention par les centres de référence/compétence du réseau OSCAR, est réservé à ce type de forme sévère débutant avant 18 ans, avec possibilité d'éligibilité après 18 ans si les signes cliniques sont antérieurs. Le chirurgien-dentiste a donc aussi un rôle important pour identifier les critères liés aux dents et leur développement et renforçant ainsi l'éligibilité au traitement. Dans ces formes très graves, on s'aperçoit souvent que les deux parents sont porteurs d'un des variants pathogènes, sans qu'ils aient eu eux-mêmes des signes évidents de la maladie. Ils peuvent présenter des signes dentaires et/ou parodontaux plus discrets. Il faudra donc aussi les diagnostiquer et les suivre.

Où en sont les recherches sur cette maladie ?

L'histoire de la recherche sur l'hypophosphatasie est remarquable. La maladie a été décrite pour la 1^{re} fois en 1948 ; le gène, découvert en 1988 ; l'enzyme de synthèse utilisée dans la thérapie enzymatique de substitution favorisant la minéralisation découverte en 2012 ; et les premiers traitements enzymatiques administrés à des patients en 2015. Ce temps extrêmement court s'explique par les formes très sévères de la maladie qui engagent le pronostic vital et qui ont permis une utilisation du traitement dans les premières phases de recherche. Des recherches sont en cours pour développer des traitements qui soient moins contraignants (injections répétées plusieurs fois par semaine).

Propos recueillis par Anne-Chantal de Divonne

TÉMOIGNAGE

Quand une hypophosphatasie sévère arrive dans une famille



À la naissance de notre fils il y a 10 ans, ses chances de survie étaient très faibles. On lui avait détecté une maladie osseuse pendant ma grossesse et son pronostic vital était engagé.

À 3 semaines, il a fait partie des premiers enfants soignés avec l'enzymothérapie ; un tout nouveau traitement à prendre à vie, avec tout l'inconnu que cela implique. Sa 1^{re} dent est sortie sans émail à 11 mois.

Mais comme les autres dents de lait qui ont

suivi, elle est tombée avec sa racine dès sa maturité. Ses dents définitives qui apparaissent tiennent plus efficacement à la gencive mais elles sont elles aussi sans émail et de très mauvaise qualité. Elles doivent être rapidement protégées par des couronnes et sauvegardées le plus possible car un appareillage est impossible. Les incisives sont couvertes de résine pour leur protection mais aussi pour leur donner une apparence plus acceptable pour son intégration sociale.

À cause son début de vie difficile lié à la forme sévère de la maladie, son alimentation par voie orale a été impossible pendant ses deux premières années. Il a eu une trachéotomie et une gastrostomie. Son palais n'a donc pas pu se former, sa langue ne s'est pas musclée et il n'a commencé à parler audiblement qu'à l'âge de 4 ans. Son alimentation par la bouche a longtemps été un combat. Aujourd'hui, il mange seul mais son alimentation est toujours mixée, la mastication n'étant pas acquise et les dents trop peu nombreuses.

Tous les traitements dentaires sont réalisés au centre de référence pour maladies rares orales et dentaires de Strasbourg car il est compliqué de trouver un chirurgien-dentiste sensibilisé pour ce type de pathologie complexe dans notre région. La forme sévère nécessite une expertise qui exige un suivi minimum tous les 6 mois au centre de référence, et un suivi local tous les 3 mois pour détartrage et surveillance. On estime à 400 le nombre de malades diagnostiqués en France, enfants et adultes confondus, référencés par les centres de référence. Leur nombre a quadruplé depuis 10 ans, sans doute parce que la maladie est mieux connue. Mais l'errance diagnostique reste parfois longue, surtout pour les adultes. Lorsque les symptômes apparaissent vers 30 ou 40 ans, l'hypophosphatasie peut être confondue par exemple avec de l'arthrose précoce, et les douleurs ressenties par les malades sont souvent incomprises ! Les anomalies dentaires ne sont pas toujours systématiques, les symptômes de cette maladie étant vraiment uniques dans leur expression.

*Nadège Rallu Planchais, présidente de l'association
Hypophosphatasie Europe*