



Références ANPGM

Date de création : Juillet 2016

Contributeurs

Rédaction

Octobre 2016

Dr Céline Gaucher, Hôpital Henri Mondor, HUHM, AP-HP, Créteil
Centre de Référence des Maladies Rares du métabolisme du Calcium et du Phosphate
Pr Catherine Chaussain, Hôpital Bretonneau, HUPNVS, AP-HP, Paris
Centre de Référence des Maladies Rares du métabolisme du Calcium et du Phosphate
Dr Caroline Silve, Hôpital Cochin, HUPC, AP-HP, Paris
Centre de Référence des Maladies Rares du métabolisme du Calcium et du Phosphate

Vérification

Octobre 2016

Groupe de Travail N°2 - Filière OSCAR

Mise à jour

Février 2018

Dr Céline Gaucher, Hôpital Henri Mondor, HUHM, AP-HP, Créteil
Centre de Référence des Maladies Rares du Calcium et du Phosphate
Dr Muriel Molla de la Dure, Hôpital Rothschild, Service d'Odontologie, Paris
Centre de Référence des Malformations Rares de la Face et de la Cavité Buccale

Vérification

Février 2018

Pr Agnès Bloch-Zupan
Centre de référence des maladies rares orales et dentaires O-Rares,
Pôle de médecine et Chirurgie Bucco-Dentaires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Dr Bénédicte Gérard
Laboratoire de diagnostic génétique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)
Institut de Génétique Médicale d'Alsace IGMA, Strasbourg

Approbation

Bureau ANPGM, Comité de Direction et Comité Représentatif de la filière OSCAR

Sommaire

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE	2
CONTEXTES CLINIQUES POUR L'ANALYSE GÉNÉTIQUE	6
A. CAS INDEX	
B. EXPLORATION DES APPARENTÉS D'UN SUJET ATTEINT	
C. DIAGNOSTIC PRÉNATAL	
ARBRE DÉCISIONNEL	7
RÉFÉRENCES	8
ANNEXE : LISTE DES LABORATOIRES DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE	8
CONTACTS MÉDECINS	8

Anomalies de structure d'origine génétique des tissus minéralisés dentaires

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE (1/5)

1.1 Contexte

Chez l'Homme, deux dentures se succèdent. La formation de la denture temporaire débute in utero (minéralisation des couronnes des incisives vers le 3ème-4ème mois in utero) et se termine par l'exfoliation des deuxièmes molaires temporaires vers 12 ans. La formation de la denture permanente débute à la fin de la grossesse et s'achève normalement par l'éruption des troisièmes molaires (dents de sagesse) entre 18 et 25 ans. Il existe donc une cinétique très précise et relativement longue dans le temps de la formation et de la mise en fonction de nos dents (de la 4ème semaine de développement à 18 ans environ).

Autre spécificité de l'organe dentaire, trois de ses tissus sont des tissus minéralisés, à savoir **l'émail, la dentine et le cément**, mais ne se renouvellent pas et ne participent pas à l'homéostasie minérale. L'émail mature est un tissu acellulaire, les améloblastes étant éliminés lors de l'éruption de la dent dans le milieu buccal, avec la phase minérale la plus élevée de l'organisme (96%). La dentine est intimement liée à la pulpe (le tissu conjonctif interne de l'organe dentaire) via les prolongements cellulaires des odontoblastes, mais ceux-ci sont uniquement capables d'une apposition physiologique, ou pathologique en périphérie du tissu dentinaire. Sur le plan de la composition, la dentine est très proche de l'os avec une phase minérale à 70% et une matrice composée à 90% de collagène de type I. Le cément, présent sur une très fine épaisseur (quelques dizaines de micromètres) en périphérie de la dentine radiculaire, est quant à lui plus complexe, avec des plages acellulaires, et des plages cellulaires dans lesquelles les cémentoblastes et cémentocytes s'organisent de façon assez identique à l'os.

De nombreuses anomalies, **de développement** (nombre, taille, forme, position), **de structure**, et **d'éruption** d'étiologies diverses (génétique, hormonale, environnementale), peuvent impacter nos dentures aussi bien temporaires que permanentes. Dans le cadre des étiologies génétiques, une atteinte de gènes exprimés précocement

(embryogénèse) conduira à la non formation de la dent ou à une perturbation sévère du nombre, de la position et/ou de la taille de dents (et généralement perturbera sévèrement l'ensemble du massif crânio-facial). Une atteinte des gènes activés lors de la morphogénèse et/ou lors de la minéralisation des tissus minéralisés (émail, dentine, cément) s'exprimera plutôt en termes de forme ou de structure tissulaire.

Les anomalies de structure d'origine génétique des tissus minéralisés de la dent se traduisent par une atteinte de toutes les dents des deux types de dentures, même si l'expression du phénotype peut être plus ou moins sévère d'une denture à l'autre. **Ces anomalies peuvent être associées à des perturbations d'autres organes, tissus, ou systémiques (on parle alors d'anomalies syndromiques) ou être le seul phénotype identifié (on parle alors d'anomalies non syndromiques).**

Bien que ne participant pas à l'homéostasie minérale, les tissus dentaires minéralisés constituent un miroir des pathologies rares affectant le squelette et le rein au cours de la croissance. Ainsi, la mutation de gènes impliqués à la fois dans la minéralisation de l'os et dans la minéralisation dentaire aura des conséquences sur la structure de la dent, avec une expression à dominante « émail » pour les anomalies calciques et rénales, et une expression à dominante « dentine et/ou cément » pour les anomalies du phosphate. En contrepartie, **des mutations de gènes plus « spécifiques » des tissus dentaires peuvent entraîner des anomalies de structure localisées à la dent et sans conséquence sur l'homéostasie minérale et sur la minéralisation du squelette.** Cette distinction n'est pas toujours évidente. Devant certains cas frustrés, il est nécessaire non seulement d'avoir connaissance des atteintes génétiques des tissus dentaires, mais aussi d'avoir la possibilité de proposer au patient un diagnostic moléculaire de ces formes « isolées » afin d'écarter une piste syndromique (ex : Ostéogénèse Imparfait (OI) + Dentinogénèse Imparfait (DI) versus DI isolée).

Anomalies de structure d'origine génétique des tissus minéralisés dentaires

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE (2/5)

Le travail développé ici a pour objectif de présenter les étiologies génétiques des anomalies de structure des tissus minéralisés dentaires dans le cadre des filières OSCAR et TeteCou (Réseau O-Rares), et plus précisément de pouvoir distinguer les anomalies, syndromiques et non syndromiques, afin de faciliter le diagnostic moléculaire. On gardera néanmoins dans l'idée que :

- 1) Le fait que seule une anomalie de structure dentaire soit diagnostiquée cliniquement n'est pas un diagnostic d'exclusion d'autres atteintes
- 2) Un certain nombre de gènes identifiés à ce jour peuvent à la fois être à l'origine d'une anomalie syndromique ou non syndromique selon le type de mutation ou le mode de transmission (récessif ou dominant, récessif avec haploinsuffisance, récessif avec hétérozygotie composite)
- 3) Pour certains gènes, plusieurs modes de transmission sont associés
- 4) La connaissance des étiologies potentielles autres que génétiques facilite le diagnostic différentiel.

1.2. Etiologies

NOTA BENE

Les anomalies syndromiques de l'émail, et dans une moindre mesure de la dentine, présentent un large éventail et ne participent pas qu'à des syndromes osseux, cartilagineux ou de l'homéostasie minérale en général. On retrouve des anomalies liées à des maladies cuta-

nées, hépatiques, ORL, à des atteintes cérébrales ou musculaires... Ces entités ne sont donc pas toutes explorées dans le cadre de la filière OSCAR et ne seront pas détaillées ici. Les lecteurs sont invités à consulter l'arbre décisionnel de la filière TêteCou, centres de référence et de compétence des maladies rares orales et dentaires O-Rares (Dr de La Dure-Molla, Pr Bloch-Zupan, Pr Manière, Dr Fournier, Pr Berdal), qui regroupe l'ensemble des atteintes, syndromiques ou non, dans lesquelles l'organe dentaire est affecté.

1.2.1. Anomalies syndromiques de l'émail

- Anomalies associées à un trouble rénal : «Enamel Renal Syndrome» (*FAM20A*), Hypomagnésémie primaire Familiale avec Hypercalciurie et Néphrocalcinose (*CLDN 16* et *19*)
- Anomalies associées à une hypocalcémie : rachitisme pseudocarentiel (*VDR* et *CYP27B1*) et hypoparathyroïdie (*CaSR*, mutation gain de fonction)
- HELIX syndrome : « hypohidrosis, electrolyte imbalance, lacrymal gland dysfunction, ichthyosis and xerostomia » (*CLDN10*)
- Anomalies associées à une hypophosphatémie : Syndrome de Raine (*FAM20C*)

Les entités cliniques sont chacune détaillées dans les arbres dédiés de la filière.

Dénomination (Type)	Hypoplasique (I)	Hypomature (II)	Hypominéralisé (III)	Hypomature Hypoplasique avec taurodontisme
Phénotype	Teinte jaune Épaisseur diminuée Anatomie +/- conservée	Teinte blanc crayeux à brun Dureté réduite Épaisseur +/- normale	Teinte jaune /brune Épaisseur +/- normale Radio-opacité diminuée	Mixte des précédents + élargissement du volume pulpaire
Histologie	Anomalie quantitative	Anomalie qualitative	Anomalie qualitative	Anomalie mixte

Table des différents types d'amélogénèses imparfaites (classification de Witkop, 1988)

Anomalies de structure d'origine génétique des tissus minéralisés dentaires

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE (3/5)

1.2.1. Anomalies non syndromiques de l'émail : Amélogénèses imparfaites (AI)

Les amélogénèses imparfaites sont référées de façon historique selon la classification de Witkop (1988) :

Depuis quelques années, la découverte de gènes en cause dans ces différentes formes bouscule un peu cette classification histologique du fait d'une grande variabilité inter (voire intra) individuelle. Smith et Coll, dans leur revue de 2017, proposent la définition suivante des « amélogénèses imparfaites » : « Un groupe hétérogène de maladies génétiques caractérisé par un défaut de la formation de l'émail présent sur toutes les dents des deux dentitions » et proposent donc de considérer comme une seule entité l'ensemble des phénotypes.

Une vingtaine de gènes sont décrits aujourd'hui comme conduisant à une amélogénèse imparfaite non syndromique lorsqu'ils sont mutés. Mais un certain nombre d'entre eux sont à la fois décrits dans le cadre de pathologies syndromiques et non syndromiques. Cela peut dépendre du mode de transmission (récessif ou dominant), ou, dans les cas de transmission récessive, d'une sorte d'effet-dose allélique, avec des cas d'hétérozygotie composite ou d'haploinsuffisance reportés associés à des amélogénèses imparfaites isolées (alors que la transmission récessive homozygote « habituelle » entraîne l'expression de l'ensemble des phénotypes de la maladie/du syndrome).

Les modes de transmission sont indiqués entre parenthèses après le gène (voir table des abréviations page 6).

- *AMELX* (X), *ENAM* (AD, AR, HC), *AMBN* (AR), principaux gènes de l'amélogénèse, codent pour des protéines matricielles de l'émail. Pour *AMELX*, de larges délétions sont également décrites, impliquant parfois le gène *ARHGAP6*, qui chevauche et englobe *AMELX*.
- *DLX3* (AD), un homéogène de la sphère oro-faciale, est impliqué dans la régulation embryonnaire du follicule pileux, de l'os, de la dentine et de l'émail. Les mutations de *DLX3* sont associées soit au syndrome Tricho-dento-osseux, soit à une amélogénèse imparfaite hypoma-

ture hypoplasique avec taurodontisme.

- *ITGB6* (AR, HC) code pour une intégrine participant aux interactions cellules/matrice au stade de l'améloblaste post-sécréteur
- *LAMB3* (AR, HC), *COL17A1* (AR, HC, HI) codent pour des protéines des hémidesmosomes, jonctions cellules-matrice à rôle prépondérant dans l'amélogénèse. Les mutations de ces gènes à transmission AD ou AR homozygote s'expriment sous forme d'épidermolyse bulleuse avec amélogénèse imparfaite, mais des mutations à transmission AR hétérozygote composite ou avec haploinsuffisance ont été associées à des AI non syndromiques
- *KLK4*, *MMP20* (AR) codent pour des enzymes du remaniement matriciel post-sécrétion.
- *ODAPH* (anciennement *C4orf26*, AR, HC) code pour une phosphoprotéine acide exprimée par les améloblastes sécréteurs. Son rôle est encore mal connu mais elle est décrite comme un promoteur de la nucléation in vitro.
- *SLC24A4* (AR) code pour un transporteur Ca/Na potassium-dépendant exprimé dans l'organe de l'émail et par les améloblastes sécréteurs.
- *WDR72* (AR, HC) code pour une protéine intracytoplasmique des améloblastes post-sécréteurs impliquée dans l'endocytose clathrine-dépendante et donc dans la maturation et la minéralisation post-sécrétion de la matrice amélaire
- *FAM83H* (AD), seul gène pour lequel la pathogénicité vient d'un gain de fonction. Le rôle de la protéine dans l'amélogénèse est encore mal connu, de façon générale elle est impliquée dans les interactions avec caséine-kinase
- *CNNM4* (AR, HC) code pour un transporteur ionique du Mg. Les mutations à transmission récessive sous forme homozygote sont associées au syndrome de Jalili (cone-rod dystrophy). L'existence d'AI « isolée » en présence de forme hétérozygote est discutée. En tout état de cause, le syndrome de Jalili est très souvent non ex-

Anomalies de structure d'origine génétique des tissus minéralisés dentaires

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE (4/5)

primé sur le plan clinique et seuls des examens ophtalmologiques précis mettent en évidence l'atteinte des bâtonnets et des cônes. La découverte d'une atteinte amélaire associée à une mutation de *CNNM4* doit ouvrir sur des examens ophtalmologiques de dépistage.

- *ACP4* (AR, HC) code pour une enzyme sécrétée par les améloblastes, principalement au stade sécréteur, et par les odontoblastes. Son activité enzymatique en condition acide en fait un bon candidat pour un rôle dans la régulation locale des apports de phosphate.
- *GRP68* (AR), un des gènes les plus récemment décrits avec *ACP4*, serait impliqué en tant que « détecteur » du pH lors de l'amélogenèse et participerait à la balance de conformation des améloblastes à bordure lisse ou plissée lors de la phase de maturation.

1.2.3. Anomalies syndromiques de la dentine

- Associées à une pathologie osseuse constitutionnelle : Ostéogénèse imparfaite, dysplasie fibreuse, ostéopétrose... (*COL1A1*, *COL1A2*, *FKBP10*, *GNAS1*...)
- Associées à une perturbation de métabolisme phosphocalcique : rachitismes hypophosphatémiques (*PHEX*, *FGF23*, *ENPP1*, *DMP1*, *FAM20C*, *CICN5*, *SLC34A3*), calcinose tumorale - avec hyperphosphatémie - (*FGF23*, *GALNT3*)

Les entités cliniques sont chacune détaillées dans les arbres dédiés de la filière.

1.2.4. Anomalies non syndromiques de la dentine : Dentinogénèse Imparfaite et dysplasie dentinaire

- Les premières mutations causales de la dentinogénèse imparfaite et de la dysplasie dentinaire ont été sans surprise découvertes sur le gène *DSPP*, le gène majeur de la dentine codant pour deux protéines sécrétées au front de minéralisation tout au long de la dentinogénèse, DSP et DPP. La transmission de ces mutations se fait sous forme autosomique dominante.
- Un second gène, *VPS4B*, dont les mutations se font sous forme autosomique dominante, a été identifié comme cause d'anomalies de la dentine non syndromiques. Il code pour une protéine intracytoplasmique et nucléaire impliquée dans le trafic intracellulaire et dans la régulation précoce de l'odontogénèse *via* la voie Wnt/ β Cat.
- Enfin le gène *SMOC2* (transmission AR) code pour une protéine matricielle impliquée dans les interactions cellule/matrice d'expression très précoce dans le mésenchyme oral. Les anomalies de la dentine résultant d'une mutation de *SMOC2* sont associées à d'autres anomalies dentaires (oligodontie, taurodontisme, rétentions, microdontie).

Dénomination	Dentinogénèse imparfaite	Dysplasie dentinaire
Phénotype	Si émail encore présent, épaisseur normale Dentine d'aspect gris-bleuté Après détachement de l'émail, dentine jaune ambré, translucide Abrasion sévère, perte de dimension verticale Couronnes globuleuses Oblitérations pulpaire Racines grêles	Couronnes normales Racines courtes et coniques
Histologie	Anomalie quantitative et qualitative de la dentine Pas de prolongements odontoblastiques Jonction amélo-dentinaire lisse	Anomalie qualitative et quantitative de la dentine radicaire

Table des différents types de dentinogénèses imparfaites

Anomalies de structure d'origine génétique des tissus minéralisés dentaires

RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE (5/5)

1.2.5. Anomalies du ciment

- Les anomalies du ciment sont décrites dans le cadre de l'hypophosphatasie. Cette pathologie de la minéralisation due à des mutations du gène *ALPL* présente des phénotypes extrêmement variés, d'une forme létale périnatale à une forme ne touchant que les dents. Au niveau dentaire, l'hypophosphatasie se traduit par une exfoliation prématurée des dents aussi bien temporaires que permanentes, avec une racine intacte, du fait de la

destruction du système d'attache de la dent à l'os dont le ciment est un élément majeur.

Des données récentes tendent à montrer que le ciment, tissu le moins connu et le plus difficile à étudier de l'organe dentaire, serait impacté de façon parallèle à la dentine dans les anomalies syndromiques. Il n'y a pas de données faisant de lien entre le ciment et la dentinogénèse imparfaite « isolée ».

Table des abréviations

AD	de transmission Autosomique Dominante	X	de transmission liée à l'X
AR	de transmission Autosomique Récessive	HC	Hétérozygotie Composite
		HI	Haploinsuffisance

CONTEXTES CLINIQUES POUR L'ANALYSE GÉNÉTIQUE

A. CAS INDEX

Deux stratégies sont aujourd'hui possibles en France: une approche diagnostique par **panel de gènes ciblés** des anomalies de structure non syndromiques des tissus minéralisés dentaires, et une **approche globale GenoDent**. Dans le cadre d'une stratégie ciblée, l'analyse génétique est guidée par l'exploration clinique et l'anamnèse du patient et de sa famille.

Lorsqu'une atteinte non syndromique est pressentie, les gènes (*DSPP*, *VPS4B*, et *SMOC2* pour une anomalie de la dentine, et *AMELX*, *ENAM*, *AMBN*, *COL17A1*, *DLX3*, *ITGB6*, *LAMB3*, *LAMA3*, *WDR72*, *MMP20*, *SLC24A4*, *KLK4*, *C4ORF26*, *FAM83H*, *CNNM4*, *ACPA* et *GRP68* pour une anomalie de l'émail) sont explorés sur un panel dédié en NGS. En présence d'une anomalie syndromique le patient est orienté vers les consultations spécifiques des Centres de Référence.

GenoDENT (CRMR O-RARES, Strasbourg) est un panel de gènes ciblés connus pour leurs rôles dans les maladies rares à expression bucco-dentaire et analysés par les nouvelles techniques de séquençage à haut débit.

Ce panel comprend un sous panel « diagnostic » avec 239 gènes (gènes impliqués dans les maladies rares à expression bucco-dentaire chez l'homme) et un sous panel « découverte » avec 271 gènes (gènes importants pour le développement et les anomalies dentaires découverts par l'analyse de modèles animaux). Etant donné le caractère complexe de ces maladies et la difficulté d'isoler les formes limitées à la cavité buccale des formes syndromiques, il a été choisi d'interroger pour un individu, en une fois, tous les gènes connus responsables des anomalies bucco-dentaires (Prasad et al., 2016) y compris celles concernant les tissus minéralisés de la dent.

B. APPARENTÉ (PARENTS, FRÈRES ET SŒURS)

L'analyse génétique est indiquée en cas d'identification d'une mutation dans un gène candidat. Dans le cadre de la stratégie GenoDENT, on peut considérer d'emblée un passage sur le panel du cas index et des parents.

C. DIAGNOSTIC PRÉNATAL

À discuter selon la pathologie.

Anomalies de structure d'origine génétique des tissus minéralisés dentaires

ARBRE DÉCISIONNEL

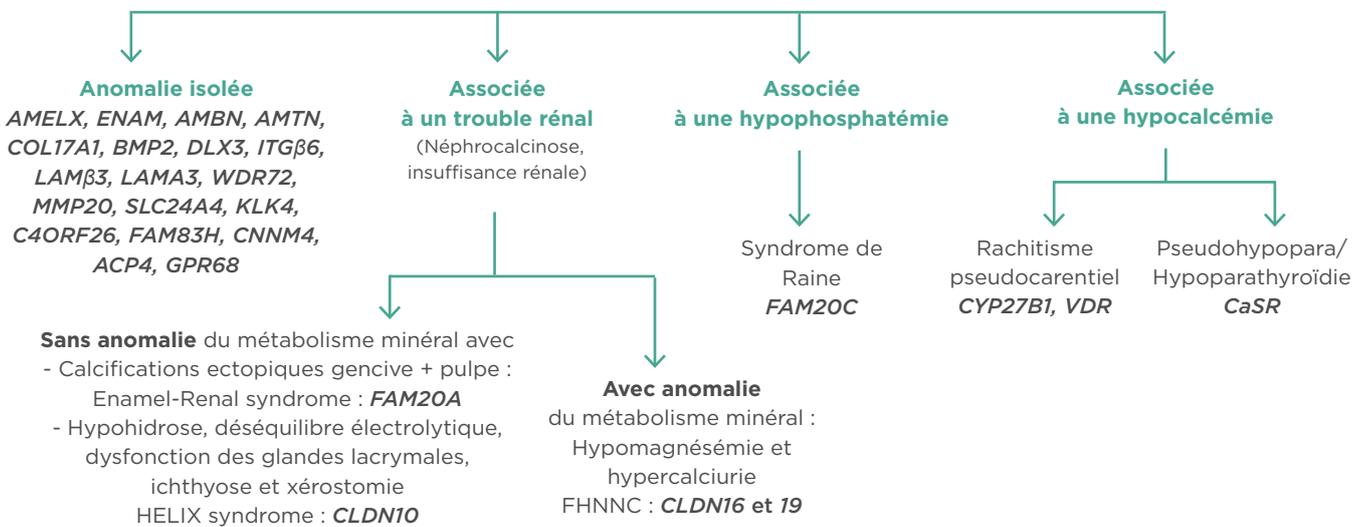
Anomalies génétiques des tissus dentaires minéralisés, isolées ou associées à des troubles de la minéralisation et du métabolisme phospho-calcique

ÉMAIL

Amélogénèse imparfaite et anomalies de l'émail

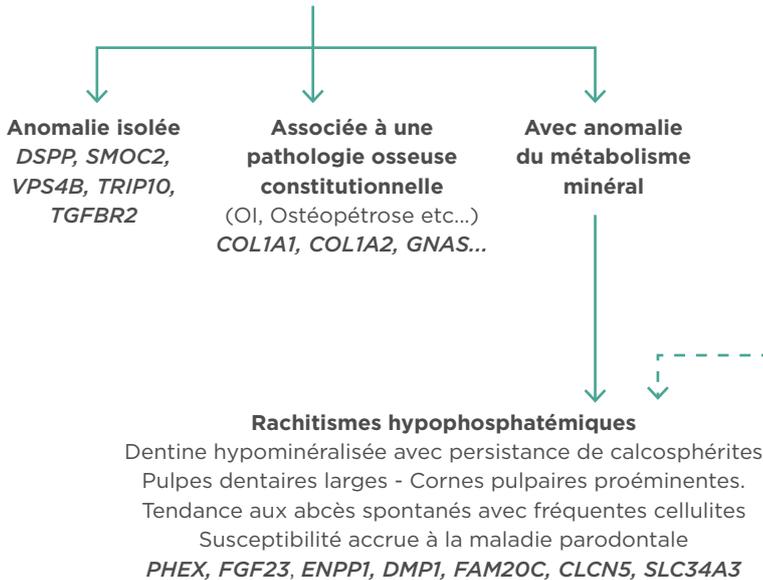
Toutes les dents des deux dentures atteintes

Exclure : Fluorose, hypominéralisation molaires-incisives (MIH), intoxication médicamenteuse ou environnementale



DENTINE

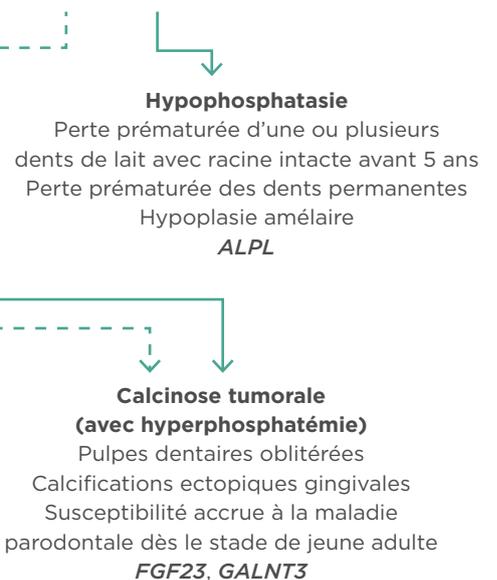
Dentinogenèse imparfaite et Anomalie de structure dentinaire



CÉMENT

Perte spontanée et précoce des dents, en particulier des dents temporaires

Exclure : Syndrome de Papillon-Lefèvre



Note : Les portes d'entrée d'anomalies de développement et d'éruption dentaires sont signalées dans l'arbre de la filière TeteCou

Anomalies de structure d'origine génétique des tissus minéralisés dentaires

Références

- **Bloch-Zupan A, Jamet X, Etard C et coll.** Homozygosity Mapping and Candidate Prioritization Identify Mutations, Missed by Whole-Exome Sequencing, in SMOC2, Causing Major Dental Developmental Defects. *Am J Hum Gen* 2011 December 9 (89) : 73-781
- **De la Dure-Molla M, Philippe Fournier B, Berdal A.** Isolated dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia : revision of the classification. *Eur J Hum Genet.* 2015 Apr;23(4):445-51
- **Prasad MK, Geoffroy V, Vicaire S et coll.** A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orodental involvement. *J Med Genet.* 2016 Feb;53(2):98-110
- **Smith CEL, Poulter JA, Antanaviciute A et coll.** Amelogenesis Imperfecta; Genes, Proteins, and Pathways. *Front Physiol.* 2017 Jun 26;8:435
- **Yang Q, Chen D, Xiong F et coll.** MA splicing mutation in VPS4B causes dentin dysplasia I. *J Med Genet.* 2016 Sep;53(9):624-33
- **Witkop CJ Jr.** Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J Oral Pathol.* 1988 Nov;17(9-10):547-53. Review
- **Wright JT, Carrion IA, Morris C.** The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *J Dent Res.* 2015 Jan;94(1):52-61
- **Opsahl Vital S, Gaucher C, Bardet C et coll.** C. Tooth dentin defects reflect genetic disorders affecting bone mineralization. *Bone.* 2012 Apr;50(4):989-97

ANNEXE : LISTE DES SERVICES ET LABORATOIRES DE DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE ET CONTACTS MÉDECINS

Laboratoires de diagnostic génétique dentaire de la filière OSCAR

Laboratoire ou service	Responsables de la pathologie
Service de Génétique et de Biologie moléculaires Hôpital Cochin, Paris	Céline gaucher celine.gaucher@parisdescartes.fr Caroline Silve caroline.silve@inserm.fr
Centre de Référence des Manifestations Bucco-Dentaires des Maladies Rares Service d'Odontologie APHP Hôpital Rothschild, Paris	Dr Muriel Molla-De la Dure muriel.deladure-molla@aphp.fr Pr Ariane Berdal ariane.berdal@univ-paris-diderot.fr
Centre de Référence des Maladies Rares du métabolisme du Calcium et du Phosphate Service d'Odontologie APHP Hôpital Bretonneau, Paris	Pr Catherine Chaussain catherine.chaussain@parisdescartes.fr catherine.chaussain@aphp.fr
Service d'Odontologie APHP Hôpital Henri Mondor, Créteil	Dr Céline Gaucher celine.gaucher@parisdescartes.fr
Centre National de Référence des Manifestations Bucco-Dentaires des Maladies Rares Service de soins bucco-dentaires Hôpitaux Universitaires Strasbourg 1	Pr Agnès Bloch-Zupan agnes.bloch-zupan@unistra.fr